

N° d'ordre : 391

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DES SCIENCES

SYNTHÈSE ET STRUCTURE D'ÉNAMINES ALIPHATIQUES APPLICATION A L'ÉTUDE DE DÉRIVÉS PYRAZOLIQUES

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier pour obtenir le grade de :

Docteur ès-Sciences Physiques

par

Victor-Clément PETRUS

soutenue le 8 Octobre 1965 devant la Commission d'examen

JURY :

MM. M. MOUSSERON
R. JACQUIER
J. FALGUEIRETTES

Président

} Assesseurs

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DES SCIENCES

**SYNTHÈSE ET STRUCTURE D'ÉNAMINES ALIPHATIQUES
APPLICATION A L'ÉTUDE DE DÉRIVÉS PYRAZOLIQUES**

THÈSE



présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier pour obtenir le grade de :

Docteur ès-Sciences Physiques

par

Victor-Clément PETRUS

soutenue le 8 Octobre 1965 devant la Commission d'examen

JURY :

MM. M. MOUSSERON
R. JACQUIER
J. FALGUEIRETTES

Président

}
Assesseurs

M. MOUSSERON	Chimie
L. EMBERGER	Botanique
CH. BOUHET	Physique
P. MATHIAS	Zoologie et Biologie Générale
J.P. ROIG	Physique
P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie
Mlle O. TUZET	Zoologie et Biologie Générale
Mlle G. CAUQUIL	Chimie
M. G. COUCHET	Mécanique Supérieure
M. J. SALVINIEN	Chimie-Physique
Mlle A.M. VERGNOUX	Physique
M. J. AVIAS	Géologie
M. P. VIELES	Chimie
M. J. RABINOVITCH	Physique (C.S.U.)
M. E. KAHANE	Chimie Biologie
M. J.J. MOREAU	Mécanique Rationnelle
M. B. CHARLES	Mathématiques Pures

M. J. MOTTE	Botanique
M. R. JOUTY	Physique
M. R. LEGENDRE	Zoologie
M. C. CHALIN	Physique
M. I. ASSEMMACHER	Physiologie Animale
M. B. PISTOULET	Physique
M. CH. ROUMIEU	Analyse Supérieure
M. A. POTIER	Chimie Minérale
M. R. LAFONT	Physique
M. R. JACQUIER	Chimie
M. J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
Mme J. CHARLES	Mathématiques
M. P. CAILLON	Physique
M. J. ROUZAUD	Chimie
M. Ch. SAUVAGE	Botanique
M. P. DUMONTET	Physique
M. H. CHRISTOL	Chimie

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

Mme M. de POUCQUES	Botanique (C.S.U.)
M. P. MURAOUR	Géophysique Appliquée
Mme M. LAFON	Mathématiques
M. M. MATTAUER	Géologie
M. G. TOURNE	Chimie
M. L. EUZET	Zoologie (C.S.U.)
M. J. REMY	Géologie
Mme G. VERNET	Biologie Animale
M. H. ANDRILLAT	Astronomie
M. P. DEMANGEON	Géologie
M. A. BONNET	Botanique
M. J. P. LAFON	Mathématiques
M. C. DELOUPY	Physique
M. L. GRAMBAST	Botanique
M. A. SAVELLI	Physique

MAITRES DE CONFERENCES :

Mlle N. PIREYRE	Botanique
Mme CH. DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C.S.U.)
M. E. GROUBERT	Physique
Mme H. GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique
M. A. STEINER	Psychophysiologie
M. G. LAMATY	Chimie
M. R. GAUFRES	Chimie
M. F. PROUST	Géologie
M. A. BASSOMPIERRE	Physique
M. A. MARTINEAU	Mathématiques
M. R. MARTY	Physiologie Animale
M. M. MAURIN	Chimie
M. J.J. SOULIER	Chimie (C.S.U.)
M.J. PARIS	Biologie Animale (C.S.U.)
M. P. MOLINO	Mathématiques (C.S.U.)
M. N. ROBY	Mathématiques (C.S.U.)

CHARGES D'ENSEIGNEMENT :

M. LEFRANC	Mathématiques
M. A. STURER	Mathématiques
Mlle A. BAILLETTE	Mathématiques (C.S.U.)
M. L. CECCHI	Physique (C.S.U.)
M. ROUGNOT	Physique

SECRETAIRE PRINCIPAL :

M. E. SIAU



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551915_0025

A MA FEMME

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur Le Professeur MOUSSERON
Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
Membre correspondant de L'Institut

A Monsieur Le Professeur JACQUIER
Professeur à la faculté des Sciences de Montpellier

A Monsieur Le Professeur FALGUEIRETTES
Professeur à la faculté des Sciences de Montpellier

- AVANT - PROPOS -

Je tiens à exprimer ma respectueuse gratitude à Monsieur Le Professeur MOUSSERON pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de ce jury. La haute qualité de son enseignement, l'estime que lui témoignent les plus hautes personnalités scientifiques attestent de ses qualités qui resteront toujours pour moi un exemple.

Je ne saurais trop remercier Monsieur le Professeur JACQUIER de m'avoir accepté au nombre de ses chercheurs et de l'intérêt, très précieux pour moi, avec lequel il a suivi le développement de ce travail, me faisant profiter de son dynamisme, de sa grande expérience et de ses vastes connaissances.

Monsieur le Professeur FALGUEIRETTES a bien voulu siéger à ce jury et guider avec amabilité et compétence le second sujet; qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude.

Je remercie Madame PETRUS, Maître Assistant, pour sa collaboration judicieuse et efficace dans la direction de ce travail.

Mes remerciements vont aussi à Madame LAFFITE pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée dans la réalisation et l'interprétation des spectres U V et I R, ainsi qu'à Messieurs ARNAL et WYLDE pour les spectres R.M.N. et au personnel du laboratoire de Microanalyse.

Que mes camarades de laboratoire soient assurés de toute ma sympathie pour l'atmosphère de franche et cordiale amitié dont ils m'ont entouré et qui a rendu agréable la réalisation de ce travail.

Ma reconnaissance va au Centre National de la Recherche Scientifique dont l'aide matérielle a permis de mener à bien cette thèse

- I N T R O D U C T I O N -

Nous nous sommes intéressés à la réaction de STORK, en vue de la synthèse de dérivés β dicarbonylés qui pouvaient nous conduire à des composés pyrazoliques.

Aussi avons-nous étudié la structure d'énamines de cétones aliphatiques ; l'acylation de celles-ci et de la morpholino-énamine de la cyclohexanone par différents chlorures d'acides nous a permis de synthétiser plusieurs séries de β dicétones cycloalkylées non encore décrites dans la littérature et de comparer leur équilibre céto-énolique à celui des γ cycloalkyl - β céto-esters.

Nous avons synthétisé des pyrazoles trisubstitués et leurs dérivés N-dinitro- 2',4' phénylés que nous avons étudiés par spectres U.V., I.R. et R.M.N. La comparaison de l'effet des substituants cycloalkyle, alkyle et phényle s'est avérée intéressante.

Parallèlement, nous avons étudié quelques pyrazolones comportant ces mêmes substitutions.

- CHAPITRE I -

SYNTHESE ET ETUDE DE CETO-ENAMINES ALIPHATIQUES

Le but de notre travail est la synthèse et l'étude de pyrazoles trisubstitués -3,4,5 et leurs dérivés N-dinitro-2',4' phénylés afin de connaître l'effet des substituants sur le noyau pyrazolique. Le problème d'obtention de pyrazoles trisubstitués s'est présenté et les énamines se sont révélées des intermédiaires commodes dans la préparation de tels dérivés.

Ainsi, la formation directe de composés pyrazolique est obtenue par la réaction de la $N_1 \propto$ chlorobenzylidène N_2 phénylhydrazine (I) sur les énamines de cyclanones (1) et du phénylazochloroacétate d'éthyle sur celles-ci et sur des énamines endocycliques telles que la diméthyl-1,2 pyrroline et la diméthyl-1,2 tétrahydro-1,4,5,6 pyridine (2). Dans le premier cas, KUEHNE et Coll., (1) après avoir noté que la polarité du solvant n'influence pas le rendement de la réaction, proposent un mécanisme à quatre centres, la base (triéthylamine ou excès d'énamine) provoquant la libération du diphénylnitrilimine (II) dipolaire 1,3 qui réagit directement sur l'énamine (tableau A, fig. 1).

D'autre part, l'acylation des énamines, par une réaction de STORK conduit facilement à des β dicétones qui, traitées par l'hydrazine elle-même ou des hydrazines substituées permettent l'accès aux dérivés pyrazoliques cherchés. (3, 4, 5, 6, 7) (tableau A, fig. 2).

Aussi, nous nous sommes intéressés à la formation et à la structure des énamines et nous avons pu démontrer dans le cas d'énamines de cétones non symétriques, l'existence des deux isomères par des méthodes spectrales.

En effet, la transformation d'une cétone en une énamine permet non seulement l'activation d'un carbone en α , mais aussi donne une sélectivité des positions α et α' inégalement substituées.

Pour les cyclanones, la formation de la double liaison se fait sur le carbone le moins substitué (3), cette conclusion ayant reçu tout d'abord une confirmation par voie chimique. Par exemple, l'alkylation de l'énamine de la méthyl-2 cyclohexanone (III a) par un chlorure d'alkyle, l'acrylonitrile ou toute autre oléfine électrophile (3) ou l'addition du benzaldéhyde (8) se fait sur le carbone le moins substitué. L'action du chlorure de cyanogène sur cette énamine et sur la pyrrolidino-énamine de la phényl-2 cyclohexanone (IV b) corrobore ce résultat (9) ainsi que l'action de l'isocyanate de phényle sur la première énamine (IV a) (10, 11, 12, 13, 14). Notons aussi que dans l'action de ce réactif sur le morpholino-1 cyclohexène (V), la dicarboxanilide- 2,3 cyclohexanone (VI) est obtenue, à côté du monocarboxanilide (VII) et sa formation est expliquée par l'addition d'une autre mole d'isocyanate sur celui-ci (15) (tableau A, fig. 3).

D'autre part, FUSCO et Coll. (17) trouvent une confirmation de la structure du morpholino-1 méthyl-2 cyclohexène dans la réaction de transposition et de régression du cycle du p-nitro-phényltriazole obtenu à partir de cette énamine qui conduit à l'acide méthyl-2 cyclopentane carboxylique alors que l'énamine isomère aurait conduit à

l'acide méthyl-1 cyclopentane carboxylique. OPITZ et Coll. (16) expliquent la formation d'un mélange de propyl-2 cyclohexanone (43%) et de dipropyl-2,6 cyclohexanone (11%) par la formation d'une énamine intermédiaire substituée non symétrique, dont il ne précise pas la position de la double liaison ; des résultats analogues ont été obtenus avec certains isothiocyanates.

KUEHNE (9) et WILLIAMSON (18) montrent, à l'aide des modèles moléculaires de la pyrrolidino-énamine de la méthyl-2 cyclohexanone l'encombrement stérique entre les hydrogènes en α du noyau de l'amine et des substitutions équatoriales en α du noyau cyclique. Ainsi est expliquée la formation de l'énamine de l'autre côté du substituant, en position axiale, la protection stérique de la position α' en accord avec la non réaction de cette énamine avec l'iodure de méthyle et son action avec le chlorure de cyano-gène à cause de la plus petite taille de cet agent nucléophile.

STORK (4) fait aussi appel à des considérations d'ordre stérique pour expliquer la plus grande stabilité de l'énamine la moins substituée, se basant sur la trivalence de l'azote, causant un encombrement entre le substituant en α et un des groupements alkyle fixé sur N (tableau A, fig. 4).

De même, les effets stériques sont la cause de la monoalkylation des pyrrolidino-énamines (18,19). Les modèles moléculaires de BARTON montrent que, dans l'état de transition requis pour l'alkylation du carbone, les hydrogènes sur le carbone en α de l'azote interfèrent avec les hydrogènes d'un groupement méthyle équatorial pour l'énamine de la méthyl-2 cyclohexanone. Dans l'état de transition, il y a formation d'un sel d'imonium dont les liaisons entre les atomes d'azote et de carbone sont coplanaires. Le groupement

méthyle étant axial, l'attaque est gênée soit par les hydrogènes de la pyrrolidine (attaque équatoriale), soit par ceux du méthyle axial (attaque axiale) (tableau A, fig. 5), ces interactions sont responsables de la difficulté d'alkylation de cette énamine et du faible rendement de la réaction.

JOHNSON et WHITEHEAD (20) ont corroboré le travail de WILLIAMSON (18), montrant par I.R. et R.M.N. que l'hydrolyse de la pyrrolidino-énamine de la diméthyl-2,4 cyclohexanone cis comme celle de la méthyl-2^t-butyl-4 cyclohexanone cis conduit à la cétone trans, l'épimérisation ayant lieu lors de la formation de l'énamine, prouvant ainsi la position axiale du méthyle.

Dans la série des cétones polycycliques, FUSCO et Coll. (21) notent la formation préférentielle de l'énamine conjuguée de la β tétralone.

A partir de la méthoxy-7 tétralone-2 (VIII), KUEHNE (22) montre la formation de la pyrrolidino-énamine (IX) correspondant à la double liaison en 1-2 et non en 2-3, l'alkylation de cette dernière par l'iodure de méthyle conduisant à la méthoxy-7 méthyl-1 tétralone-2 (X) ; de même, il montre par bromation des énamines des méthoxy-6 méthyl-12 octahydro- 1,2,3,4,9,10,11,12 phénanthrène-2 cis (XI) et trans (XII), suivie d'une déshalogénation, la formation de la double liaison en 2-3 pour le composé trans et en 1-2 pour le composé cis (tableau B, fig. 1 et 2).

L'étude des produits d'alkylation des pyrrolidino-énamines des décalones cis et trans par la méthylvinylcétone a conduit STORK à admettre la formation des 2 énamines (XIII et XIV) pour chaque cétone et la méthylation en 1 de la pyrrolidino-énamine de la Δ 1,10 octalone-2 le conduit à la structure de

l'énamine conjuguée (XV) (4,23) (tableau B, fig. 3).

La formation de l'énamine conjuguée pour les énones est encore vérifiée par l'obtention du méthyl-5 acétyl-3 hexène-4 oate d'éthyle (XVI) par JULIA à partir de la pyrrolidino-énamine de la méthyl-2 hexène-2 one-5 (XVII) (24) (tableau B, fig.4) Dans la série Δ^4 céto-3 stéroïdes, JOHNSON et Coll. (25) montrent que la structure de ces énamines est déterminée par le solvant et attribuent la forme A (XVIII) dans un solvant neutre, la forme B (XIX) dans un milieu fortement acide, en s'appuyant sur leurs propriétés chimiques, la mesure de rotation moléculaire et leurs spectres U.V. et I.R. (tableau B, fig.5). Il apparaît que les méthodes spectrales sont particulièrement susceptibles d'apporter des renseignements utiles, permettant de corroborer des identifications réalisées par voie purement chimique.

Le spectre U.V. de la pyrrolidino-énamine de la phényl-2 cyclohexanone (9) confirme la structure proposée plus haut, ne présentant pas l'intense maximum des β aminostyrènes; notons que, même dans ce cas, où la conjugaison de la double liaison avec le noyau aromatique aurait pu faciliter la formation de la double liaison sur le carbone le plus substitué, l'autre isomère seul a été obtenu. Cependant, FUSCO et Coll. (13) qui ont prouvé la structure du N-diméthylamino-1 carbétoxy-2 cyclopentène-1 (XX) par son spectre U.V. qui présente un maximum à 309 m μ (ϵ = 1100), excluent la double liaison sur le carbone non substitué, les esters d'acides vinylacétiques et phénylacétiques n'ayant pas de maximum dans cette région (tableau B, fig. 6).

KUEHNE (26) dans l'action des halogéno-1 dinitro-2,4 benzène sur les pyrrolidino-énamines de cyclanones, envisage la possibilité de la formation de l'isomère à double liaison tétrasub-

stituée à côté de celui à double liaison trisubstituée (tableau C, fig. 1).

DANISHEFSKY et FELDMAN (27) montrent la formation des deux énamines internes à partir de α pyridyléthyl-2 cyclohexanone et cyclopentanone, apportant une preuve supplémentaire à l'hypothèse de WILLIAMSON puisque dans ce cas où les effets d'encombrement stérique sont identiques, l'isomère qui possède la double liaison substituée prédomine (tableau C, FIG. 2).

Il s'avérerait donc intéressant d'étudier la structure des énamines aliphatiques non symétriques et de déterminer la position de la double liaison.

Nous avons étudié les conditions expérimentales (température, catalyseur, solvant, temps de reflux) susceptibles d'améliorer le rendement en céto-énamines en prenant comme cétones de départ la diéthylcétone et la méthyléthylcétone (28-29).

L'obtention de pyrrolidino-énamines s'est faite avec un rendement de 30 %, par reflux en milieu benzénique, du mélange de cétone et de pyrrolidine avec séparateur d'eau, suivi d'un reflux de 60 heures en présence de chaux vive tandis que le mélange de pipéridine et de cétone dans les mêmes conditions ne donne pas de rendement acceptable.

Le meilleur rendement a été obtenu avec les morpholino-énamines par reflux en milieu benzénique du mélange de cétone et de morpholine en présence de traces d'acide acétique, toujours avec séparateur d'eau (40 % à partir de la diéthylcétone, 30 % à partir de la méthyléthylcétone).

Parallèlement à ce travail, STORK et Coll. (4) décrivent la synthèse des énamines de la diéthylcétone et de la dipropylcétone, notant la difficulté d'obtention d'énamines d'acétones substituées. Ils constatent, comme nous, un rendement accru avec la morpholine (49 % pour la diéthylcétone après 44 heures de reflux dans le benzène avec des traces d'acide paratoluène sulfonique et 65 % pour la dipropylcétone après 250 heures de reflux).

La pyrrolidine et la diéthylcétone, dans les mêmes conditions, après un reflux de 175 heures donnent un rendement de 22 %. Celui-ci est porté à 51 % quand le mélange de diéthylcétone et de pyrrolidine est extrait d'une façon continue sur tamis moléculaire. D'autre part, BIANCHETTI et Coll. (30) préparent les morpholino-énamines des cétones suivantes, diéthyl (XXI), méthyl-isopropyl (XXII), méthyl-isobutyl (XXIII), éthyl n-propyl (XXIV) di n-propyl (XXV), di n-butyl (XXVI) cétones à partir d'un mélange équimoléculaire de diacétals et de morpholine avec des traces d'acide paratoluène sulfonique, l'alcool formé étant distillé au fur et à mesure de sa formation. Un seul rendement (70 %) est donné pour XXII.

Dans un renvoi hors du texte, ces auteurs signalent la présence d'un équilibre tautomérique entre les deux formes a et b pour toutes les énamines dérivant des cétones non symétriques (XXII, XXIII et XXIV) (tableau C, fig. 3).

Ils démontrent que, dans les réactions utilisées, la forme b réagit toujours préférentiellement. L'énamine XXIII a fait l'objet d'une étude plus approfondie (31) et est considérée, par son action sur l'isothiocyanate de phényle, différente des deux autres (au même titre que l'énamine XXV), car elles ne donnent avec ce réactif qu'une très faible quantité de l'énamino-thioanilide.

Avec le phénylisocyanate, l'énamine XXIII b conduit à un β céto-anilide (XXVII) qui, par copulation avec le chlorure de phényldiazonium donne l'anilide de l'acide α phénylazo β céto δ méthylcapronique (XXVIII) et non l'anilide de l'acide α phénylazo-iso-valérianique (XXIX) qui aurait pu se former à partir de la forme XXIII a (tableau D, fig. 1) .

C'est cette même forme qui réagit avec le tosylazide pour donner le diazométhane et le N° (γ oxapentaméthylène) N-tosylamidine de l'acide isovalérianique (XXX) (32), et avec le phénylchloracétate d'éthyle pour donner le phényl-1 carbétoxy-3 isobutyl-5 pyrazole (XXXI) (1) (tableau D, fig. 2).

Les énamines XXI, XXII, XXIV. présentent un comportement parallèle par rapport au phénylisothiocyanate et conduisent par action de phénylisocyanate au thiouracycle (XXXII) correspondant (30) . La réaction compétitive de substitution du -CSNHR par-CONHR qui conduirait à la formation d'une énamino-dianilide, n'apparaît pas alors que cette réaction est largement prépondérante dans la série des cyclanones (tableau D, fig. 3).

Il est évident que seule la forme XXII b peut réagir sur l'isothiocyanate et la formation du diphényl- 1,3 thio-4 isopropyl-5 uracile permet de conclure que la forme XXIV b réagit préférentiellement .

Cependant, l'acylation de la morpholino-énamine de la méthyléthylcétone par le chlorure d'acétyle ou le chlorure de benzoyle (29) nous conduit à une seule β dicétone, la méthyl-3 pentanedione-2,4 et la phényl-1 butanedione-1,3 qui, par action de l'hydrazine, donne le triméthyl - 3,4,5 pyrazole et le phényl-3 (5) diméthyl-4,5 (3) pyrazole.

Dans ce cas là, il était évident que la réaction se faisait préférentiellement sur la forme non méthylénique et il s'avérait difficile de déterminer la structure de ces énamines par des méthodes purement chimiques.

Aussi, nous nous sommes adressés à des méthodes spectrales qui ont permis l'identification de ces composés.

Pour une comparaison judicieuse avec les travaux de FUSCO et Coll., (31,32) nous avons préparé la morpholino-énamine de l'isopropylméthylcétone (XXII).

Signalons l'instabilité des énamines que nous avons obtenues et dont l'analyse et les spectres ont été réalisés immédiatement après leur distillation. Leurs spectres U.V. présentent un maximum d'absorption à 221 m μ avec un ϵ de l'ordre de 7000.

LEONARD et LOCKE (33) ont montré l'utilité de la spectrophotométrie U.V. dans la détermination de la position de la double liaison dans les énamines insaturées, attribuant l'effet bathochrome observé dans le cas des énamines, à la transition $p \rightarrow \pi$ due au voisinage du doublet de l'azote et de la double liaison, par rapport aux amines saturées ou insaturées. DULOU (34) et OPITZ (35) signalent une large bande à 230 m μ ($\epsilon = 6000$) pour les aldo-énamines aliphatiques ; HEYL et HERR (36) caractérisent la fonction énamine dans les dérivés des stéroïdes par leur maximum à 229-236 m μ . Les spectres U.V. d'énamies de cyclanones présentent aussi un maximum aux environs de 220 m μ .

L'étude du spectre RMN en solution benzénique, a donné de précieux renseignements sur la structure des énamines alipha-

tiques ; STORK et Coll. (4) signalent le proton vinylique sous forme d'un multiplet centré à 5,58 τ pour les énamines des diéthyl et di n-propyl cétones (triplet dans le cas de la cyclohexanone) ; cette position étant peu affectée par la faible différence de basicité de l'énamine secondaire de départ dans le cas de la pyrrolidine ou de la morpholine ; pour le N-méthyl-anilino-cyclohexène, le déplacement du multiplet aux environs de 4,6 τ serait dû à l'anisotropie du cycle aromatique fixé à l'azote.

BERTCHOLD identifie par spectrophotométrie R.M.N., le morpholino-1 phénylisocyanate-5 cyclohexène par l'hydrogène vinylique qui se présente sous forme d'un triplet à 4,96 τ (10)

La comparaison des spectres RMN des morpholino-énamines des cétones que nous avons préparées s'est avérée intéressante.

Notons d'abord les deux massifs correspondants au $-\text{CH}_2-$ du noyau de la morpholine centrés respectivement à 7,83 τ (protons en α de l'azote) et à 6,41 τ (protons en α de l'oxygène) que nous retrouvons dans les trois spectres déjà signalés par METZGER pour l'oxime du morpholino-5 cyclohexène-5 one-1 (37).

Dans le spectre R.M.N. de la morpholino-énamine de la diéthylcétone (XXI), nous observons :

- un triplet à 9,03 τ dû au méthyle du groupement éthyle.
- un doublet à 8,37 τ que nous pouvons attribuer au méthyle en α du proton vinylique.
- un quartet à 7,91 τ caractérisant le méthylène de l'éthyle.
- un quartet à 5,63 τ propre au proton vinylique.

Comparons-le avec le spectre de la morpholino-énamine de la méthyléthylcétone (XXXIII) qui peut se présenter suivant deux formes XXXIII a et XXXIII b .

Nous retrouvons à 8,39 τ le doublet dû au méthyle en α du proton vinylique, et un singulet à 8,42 τ correspondant au méthyle en β de ce même proton. Mais la présence d'un triplet à 9,03 τ et du quartet à 7,98 τ caractéristiques du méthyle et du méthylène du groupement éthyle, implique la formation de la forme XXXIII b ainsi que le doublet centré à 6 τ (dû au $=CH_2$) accompagné du quartet à 5,60 τ (proton vinylique).

L'intensité des signaux nous permet de conclure à la prédominance de la forme XXXIII a.

Restait à discuter le spectre de la morpholino-énamine de l'isopropylméthylcétone. Les deux formes XXII a et XXII b apparaissent très nettement, bien que la forme XXIIb semble être la plus favorisée.

- le gem-diméthyle de la forme XX II a se présentant sous forme d'un singulet à 8,47 τ et ceux de la forme XXIIb sous forme d'un doublet à 8,90 τ .

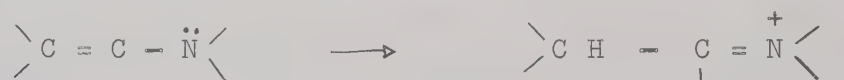
- le méthyle en 4 de la forme XXII a apparaît à 8,20 τ et il semblerait que le proton de l'isopropyle soit masqué par ce signal.

- le doublet à 5,98 τ est caractéristique du $CH_2=$ de la forme XXIIb (tableau E).

L'étude des spectres I.R. de ces énamines corrobore les

résultats précédents. OPITZ et Coll. (35) donnent, comme bande caractéristique des énamines, celle correspondant à la vibration de valence $\text{>C} = \text{C} - \text{N}$ dans la région de 1640 cm^{-1} . C'est l'exaltation de l'intensité de cette bande qui peut être considérée comme caractéristique de composés possédant une double liaison en α d'un azote tertiaire (38), cette bande beaucoup plus faible étant notée pour tous les autres composés éthyléniques (39,40).

LEONARD et GASH (39) ont donné une méthode d'identification d'énamine par le déplacement appréciable (20 à 50 cm^{-1}) vers les hautes fréquences de cette bande quand on passe de l'énamine à son sel; cet effet peut être expliqué par une transformation de structure :



qui avait déjà été proposée par ADAMS et MAHAN (41) pour rendre compte de la forte basicité des amines tertiaires vinyliques, GOULDEN (42) ayant montré que la présence d'une charge positive sur l'azote se traduisait par une plus haute valeur de la fréquence de la bande $\text{>C} = \text{N}$

Nous notons donc dans le spectre I.R. la morpholino-énamine de la diéthylcétone, une bande intense à 1640 cm^{-1} et à 840 cm^{-1} , bande correspondant à la vibration de déformation de $\text{>C} = \text{CH} -$ (43).

Les deux énamines de la méthyléthylcétone (XXXIII) et

de la méthylisopropylcétone (XXII) présentent deux bandes à 1620 et 1600 cm^{-1} et à 1662 et 1602 cm^{-1} respectivement, prouvant l'existence des deux formes a et b, une bande de faible intensité à 840 cm^{-1} qui serait en faveur de la structure XXXIII a et qui forcément absente dans le spectre de XXII. La bande à 890 cm^{-1} caractéristique de $\text{CH}_2=$ peut être difficilement décelée car elle se superpose à une bande intense dans la région $880-910\text{ cm}^{-1}$, que nous retrouvons dans tous les spectres des énamines.

Donc l'existence d'un mélange des isomères est prouvé, mais il apparaît difficile de parler d'un équilibre prototro-
pique, la fragilité de ces produits empêchant une étude systématique de ce mélange en fonction du pH et de la température.

- o O o -

- CHAPITRE II -

SYNTHESE DE β DICETONES ET DE β CETOESTERS ETUDE DE L'EQUILIBRE CETO-ENOLIQUE

Parmi les voies d'accès différentes conduisant aux pyrazoles trisubstitués à partir des énamines, nous avons choisi l'action de l'hydrazine sur les β dicétones α substituées, qui constituent un intermédiaire intéressant entre les énamines et les pyrazoles que nous cherchions à synthétiser.

L'acylation d'énamines de cyclanones par les chlorures d'acides aliphatiques, aromatiques et vinyliques, a fait l'objet de plusieurs études.

L'action des chlorures d'acétyl, de propionyle et de benzoyl (3, 4, 5, 7, 44, 45, 46), en quantité stoechiométrique, sur les morpholino ou les pyrrolidino-énamines des cyclopentanone, cyclohexanone, cycloheptanone, conduit aux β dicétones correspondantes (XXXIV) (tableau F, fig. 1).

Avec 2 moles de chlorure d'acide, un anhydride mixte vinylique (XXXV) peut être obtenu (5, 6, 7,) (tableau F, fig. 2).

Les chlorures-esters d'acides dicarboxyliques réagissent sur les énamines de cyclanones d'une manière analogue (47) et les dichlorures d'acides dicarboxyliques, se condensent avec 2 moles d'énamine pour donner la tétracétone correspondante (XXXVI) (tableau F, fig. 3).

Mais l'action de chlorures d'acides α/β insaturés ne conduit pas aux β dicétones éthyléniques attendues. Dans une publication récente, HICKMOTT (48), reprenant le travail de STORK (4), a montré que l'hydrolyse acide du produit de condensation de la morpholino-énamine de la cyclohexanone avec le chlorure de l'acide acrylique, donne l'acide β (oxo-2' cyclohexyl) propanoïque (XXXVII a) et par hydrolyse neutre une cétone bicyclique qui pourrait être la bicyclo-(3,3,1) octanedione-8,9 (XXXVIII a) (tableau F, fig.4).

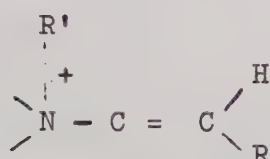
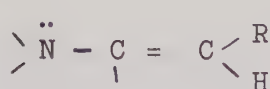
Dans les mêmes conditions, le chlorure de cinnamoyle conduit à l'acide β (oxo-2' cyclohexyl) β phényl propanoïque (XXXVII a), à la phényl-6 bicyclo-(3,3,1) octanedione-8,9 (XXXVIII b) et à la dioxo-2' cyclohexyl-1,3 phényl-3 propanone-1 (XXXIX) qui apparaît sous deux formes polymorphiques de cétone pure et sous une forme énolique pure.

Il s'avérerait donc intéressant d'étudier le comportement des chlorures d'acides aliphatiques et aromatiques avec les énamines de cétones aliphatiques d'une part, et celui des chlorures d'acides alicycliques avec ces mêmes énamines et celles de cyclanones, d'autre part.

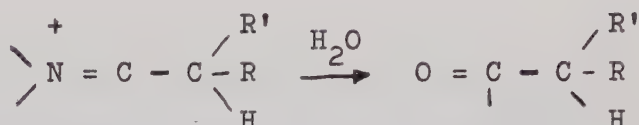
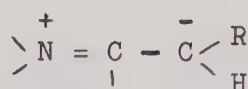
La réaction de STORK (4) suivant la technique de HUNIG et LENDLE (6) est réalisée sur les morpholino-énamines de la diéthyl-cétone et de la méthyléthylcétone avec les chlorures d'acétyle et de benzoyle.

Les conditions expérimentales ont été étudiées afin d'éviter la formation des dérivés N-acylé ou N-benzoylé de la morpholine qui diminue le rendement en β dicétone.

En effet, la réaction d'acylation peut se faire suivant deux mécanismes A et B



(A)



(B)

Avec un refroidissement suffisant, par action du chlorure de benzoyle sur les morpholino-énamines des diéthylcétone et méthyléthylcétone, nous avons obtenu la phényl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (X L) (rendement 80%) et la phényl-1 méthyl-2 butanedione-1,3 (XLI) (rendement 75%).

L'action des chlorures d'acides aliphatiques s'est révélée plus difficile et nous a conduit à la méthyl-3 hexanedione-2,4 (XLII) et à la méthyl-3 pentanedione-2,4 (XLIII) par action du chlorure d'acétyle sur les deux énamines précédentes et à la méthyl-4 heptanedione-3,5 (XLIV) et méthyl-3 hexanedione-2,4 (XLII) par action du chlorure de propionyle. Nous n'avons pu éviter, en partie, dans ces cas là, la formation de dérivés N-acylés de la morpholine.

Nous avons généralisé cette réaction en utilisant les chlorures des acides cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane et cyclohexane carboxyliques (49,50).

Les acides cyclobutane et cyclopentane carboxyliques sont préparés par oxydation par l'eau oxygénée, en présence d'anhydride sélénieux, de la cyclopentanone et de la cyclohexanone suivant la méthode de PAYNE et SMITH (51).

Cette réaction a d'abord été tentée sur la pyrrolidino-énamine de la cyclohexanone, obtenue avec un excellent rendement, avant d'aborder l'action de ces mêmes chlorures d'acides sur la morpholino-énamine de la diéthylcétone.

A côté de méthodes très classiques - cyclisation de Dieckmann, condensation de Claisen ou acylation de cétone par le fluorure de bore avec les anhydrides d'acides (52) - la littérature signale l'obtention de cyclanones acylés ou benzoylés par action d'organomagnésien aliphatique sur les cyano-2 cyclanones après hydrolyse (53,54) ou l'action du chlorure α/β insaturé sur la cyclopentanone ou la cyclohexanone sodée par l'amidure de sodium (55).

Notons que peu de β dicétones aliphatiques cycloalkylées sont décrites dans la littérature. Citons la cyclohexyl-1 butanedione-1,3 (56) et la cyclopentyl-3 pentanedione-2,4 (57), obtenues respectivement par condensation de Claisen et par alkylation des cétones correspondantes par l'hydrure de sodium dans le diméthyl-sulfoxyde (58) suivant le mécanisme donné par COREY et CHAYKOVSKY (59).

L'équilibre céto-énolique de dicétone ayant été très étudié dans la littérature, une étude de cet équilibre s'imposait pour les β dicétones nouvellement synthétisées. D'autre part, il nous a paru intéressant de les comparer aux γ cycloalkyl β cétoacétates que nous avons préparés par condensation des chlorures d'acide cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane carboxyliques et de l'acétylacétate d'éthyle suivie d'un traitement par le méthylate de sodium, suivant la méthode que KIDD et Coll. (60) avait utilisée pour la synthèse de ce dernier et déjà préparé par BRESLOW et Coll., (61). Le γ cyclopropyl β cétoacétate d'éthyle est synthétisé par la méthode de JACKMAN et Coll., (62) à partir de l'acétylcyclopropane, ces mêmes auteurs ayant synthétisé pour la première fois les γ cyclobutyl et γ cyclopentyl β cétoacétate d'éthyle.

A priori, nous devons nous attendre à un équilibre céto-énol - cis-trans, cet équilibre ne peut obéir à la règle de MEYER (63) applicable aux "énols cis-fixés" et à l'hypothèse d'EISTERT et REISS (64) concernant les "énols trans-fixés".

Nous nous sommes donc adressés pour cette étude à la spectrophotométrie U.V. et I.R., bien que la R.M.N. ait donné

des résultats intéressants sur l'équilibre céto-énolique de composés dicarbonylés. En effet, l'étude de systèmes énoliques par R.M.N. a montré que le signal du proton hydroxylique est généralement à des champs très faibles, comme il est attendu pour un proton lié par une forte liaison hydrogène (65, 66, 67, 68, 69, 70).

Nous notons un équilibre tautométrique différent pour les trois séries : les cycloalkyl-(cyclohexanone-2') yl cétones (XLV), les cycloalkyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVI) et les γ cycloalkyl β cétoacétates (XLVII).

Les spectres I.R. des acyl-2 cyclanones ont été peu étudiées dans la littérature. Pour de tels composés LAMANT, RIOBE et BUSSIÈRE (54) notent simplement la présence d'une forme chélatée à cause de la bande d'absorption très large vers 1600 cm^{-1} et d'une "forme libre" à cause des pics à 1700 et 1735 cm^{-1} qu'ils attribuent aux deux carbonyles. Nous pensons préférable de considérer ces deux bandes comme caractéristiques de la forme dicétonique et non des deux carbonyles. En effet, nous avons trouvé deux bandes à 1700 et 1725 cm^{-1} pour la méthyl-4 heptanedione-3,5 en accord avec HOUSE et CANNON (71). La présence des deux bandes, dont l'intensité est différente (l'intensité la plus forte correspondant à la bande de plus petite longueur d'onde) est expliquée par ANANCHENKO et Coll., (72) comme étant due au dédoublement de la fréquence des vibrations caractéristiques par interaction de dispersion tandis que YOFFE et Coll., (57) l'attribuent aux vibrations symétriques et anti-symétriques des carbonyles.

CAMPBELL et Coll., signalent pour la benzoyl-2 cyclo-

pentanone (73) et pour la benzoyl-2 cyclohexanone (74) des bandes respectivement dans la région de $1600 - 1670 \text{ cm}^{-1}$ et $1550 - 1650 \text{ cm}^{-1}$ expliquées par une structure énol fortement chélatée, la chélation plus faible pour le premier composé étant due à la tension du cycle à 5 éléments qui augmente la valeur des angles internes du noyau chélaté.

Les spectres I.R. des acyl-2 cyclohexanones révèlent en solution concentrée dans le tétrachlorure de carbone, solvant non polaire, des traces de la forme dicétonique caractérisée par deux bandes très faibles (1720 cm^{-1} et 1700 cm^{-1}) à l'exception de la cyclopentyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (XLV c) où les bandes à 1700 et 1722 cm^{-1} sont nettement plus intenses.

Les deux bandes intenses à 1640 cm^{-1} et 1600 cm^{-1} environ indiquent la présence des formes énoles-cis chélatée et énoles-trans, cette dernière liée intermoléculairement sous forme de dimère, en accord avec l'absence d'une bande dans la région de 3300 cm^{-1} et la présence d'une bande large et faible à 2630 cm^{-1} correspondant à la vibration OH chélatée, comme l'ont montré RAMUSSEN et Coll., (75) par comparaison avec la bande similaire OH des acides aliphatiques dimères. Ces mêmes auteurs pensent que l'absorption très intense de la bande de 1640 cm^{-1} observée pour les dicétones est due à un groupement carbonyle de double liaison réduite par suite de la résonance entre les deux formes :



Cet effet de résonance est décrit comme une chélation conjuguée qui se différencie de l'effet d'une liaison hydrogène normale, la grandeur du déplacement de la bande $C = O$ étant fonction du caractère de double liaison (75, 76, 77, 78).

GROVES et WILLIS (79) notent une différence dans le déplacement de la bande du carbonyle suivant que la liaison hydrogène est inter ou intramoléculaire.

En accord avec le travail de ANANCHENKO et coll. (72) qui ont comparé les spectres I.R. des cyclohexanedione-1,3 et cyclohexanedione-1,3 disubstituées en 2, les premières pouvant se trouver sous forme émol-trans et dicétoniques, les dernières sous forme dicétoniques seulement, nous attribuons la bande aux environs de 1600 cm^{-1} à la forme dimère trans; mais ces auteurs assignent la très faible bande qui apparaît aux environs de $1645 - 1650\text{ cm}^{-1}$ à $\text{C}=\text{O}$ conjuguée des monomères émol-trans. Cette deuxième hypothèse est à rejeter vu l'absence de la bande OH libre (région de 3300 cm^{-1}) dans les spectres des cycloalkyl- (cyclohexanone-2') yl cétones (XLV) étudiées.

D'autre part, le spectre de ces mêmes cétones en solution diluée (10 mg/l) montre une augmentation notable de la forme dicétonique (bandes très nettes à 1700 et 1720 cm^{-1}) et les bandes caractéristiques de la forme émol-cis chélatée restent identiques.

Par dilution dans un solvant non hydroxylé, la forme émol-trans se transforme en forme dicétonique comme l'ont indiqué EISTERT et REISS (64) pour les "énols trans-fixés".

Le spectre I.R. des cycloalkyl-1 méthyl-2 pentane-

dione-1,3 (XLVI) montre en solution concentrée dans le tétrachlorure une forte proportion de la forme dicétonique (bande d'intensité moyenne à $1725 - 1700 \text{ cm}^{-1}$) ; la quantité énolisée est faible : la forme cis-chélatée donne une bande d'assez faible intensité à $1640 - 1660 \text{ cm}^{-1}$, la quantité d'énol-cis étant trop faible pour donner une bande appréciable dans la région des $2600 - 2700 \text{ cm}^{-1}$; la forme énol-trans, en très faible proportion, est décelée par une inflexion dans la région des 1600 cm^{-1} excepté dans le cas de la cyclobutyl-1 méthyl-2 pentadione-1,3 (XLVI b) où une bande plus intense montre une proportion d'énol-trans comparable à celle de l'énol-cis.

Ce résultat est tout à fait en accord avec les données de la littérature concernant les β dicétones α substituées : l'encombrement stérique restreint la possibilité de coplanéité des systèmes non saturés, s'opposant ainsi à la conjugaison qui stabilise l'énol et l'anion correspondant, par rapport à la dicétone, déplaçant l'équilibre d'énolisation et d'ionisation vers la forme dicétone (80).

Signalons que YOFFE (57) attribue à la forme énol-cis des alkyl-3 acétylacétones les bandes à 1585 et 1615 cm^{-1} , notant pour les composés avec des substituants primaires, l'existence de l'équilibre tautomérique céto-énol-cis-trans et simplement l'équilibre céto-énol-trans si les substituants sont secondaires. Nous ne retrouvons pas une similitude de bandes, cette différence étant due sûrement au groupement cycloalkyle. L'influence des groupements en bout de chaîne a été étudiée, la forme énol augmentant avec l'encombrement stérique et l'électronégativité des substituants (70).

Quant aux γ cycloalkyl β cétoacétates, leurs spectres I.R. montrent des bandes caractéristiques des vibrations des carbonyles cétoniques et esters, prouvant la présence de la forme céto-ester (81) et deux bandes à 1620 et 1650 cm^{-1} qui sont attribuées aux énoles-cis (81,82). KABACHNIK et Coll. (82) interprètent la bande à 1650 - 1660 cm^{-1} comme étant due à la vibration $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ en accord avec KOLRAUSH et PONGRATZ (83) tandis que RAMUSSEN et BRATTAIN (84) l'attribuent à la vibration ν_{CO} perturbée.

Notons pour les α alkyl β cétoacétates où les effets stériques font rétrograder la forme énoles et empêchent la formation d'un énoles-cis, l'absence de la bande à 1650 - 1660 cm^{-1} (82). Les effets stériques des radicaux alkyles de la fonction ester et des groupements cycloalkylés ont moins d'influence sur la proportion de la forme énoles car l'introduction d'un atome d'oxygène augmente la distance entre ces deux groupements par rapport à la dicétone correspondante. Les déplacements des bandes (1618 - 1640 cm^{-1}) et leur plus faible intensité serait plutôt due au caractère insaturé du cyclopropane dans le cas du γ cyclopropyl β cétoacétate d'éthyle.

L'introduction d'un substituant cyclique en α dans le cas des β cétoacétates, entraîne une perturbation dans l'équilibre céto-énoles suivant le cycle introduit (85), perturbation expliquée par les effets d'encombrement stérique de ces cycles. (tableau G)

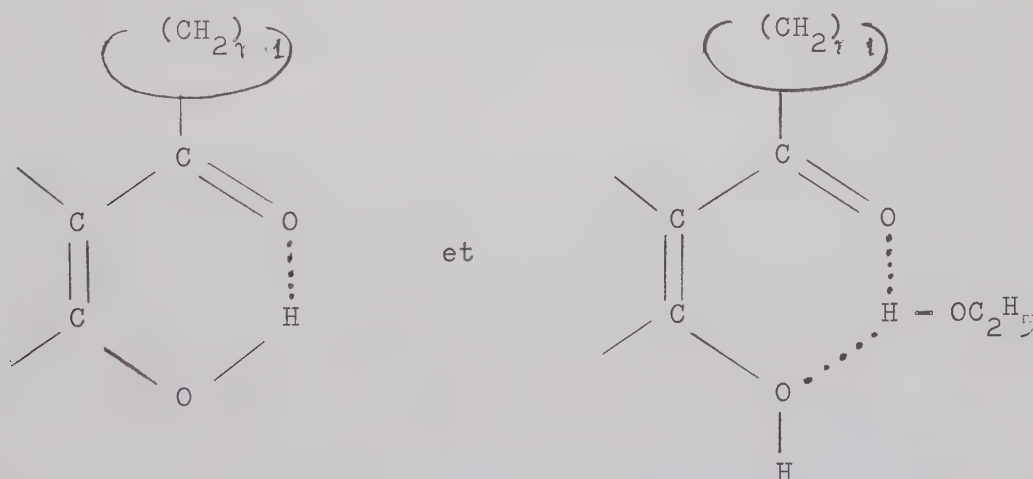
L'étude des spectres U.V. a corroboré les résultats que nous venons d'énoncer. En effet, dans la série des cycloalkyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (XLV), nous notons dans l'éthanol, à faible concentration (10 mg/l), un maximum dans la région de 295 m μ qui est dû à la transition $\rho \rightarrow \pi$ de la double liaison, conjuguée au groupement CO, mais aussi à la présence d'une forme chélatée de la forme énol.

Ces données sont tout à fait comparables à celles données dans la littérature pour le spectre U.V. de l'acétyl-2 cyclohexanone ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 293 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 7250$) (64). Quant aux benzoyl-2 cyclanones, on note la présence de la forme dicétonique, caractérisée par la bande CO qui se situe autour de 245 m μ et d'une forme énol chélatée (maximum situé autour de 310 m μ), la conjugaison avec le phényle donnant l'effet bathochrome important attendu. Les courbes d'absorption des cycloalkyl-(cyclohexanone-2') yl cétones montrent une asymétrie très prononcée comme les spectres U.V. des alkyl-3 acétylacétones, étudiés par KABACHNIK et YOFFE (86), autour de 290 m μ lorsque le groupement alkyle est un substituant primaire, dans le cas où il est secondaire, le maximum de la courbe qui se situe à 260 m μ serait caractéristique de la forme énol-trans ; la dissymétrie de la courbe peut alors s'expliquer par la présence de la forme énol-trans dans les solutions.

La comparaison des spectres U.V. dans l'éthanol et dans un solvant non hydroxylé nous a paru très significative.

Dans l'isoéctane, à 50 mg/l, nous notons un effet hypsochrome de l'ordre de 3 m μ et une diminution notable du coefficient d'absorption. Ceci n'est pas en contradiction avec la thé-

orie des chélates d'EISTERT et REISS (64), les énoles chélatés étant des composés cycliques où l'atome d'hydrogène constitue un chaînon ; cette théorie n'est applicable qu'aux énoles susceptibles de donner un cycle avec un doublet libre au voisinage du groupement OH, condition que paraissent remplir les énoles-cis chélatés des cycloalkyl-(cyclohexanone-2') yl cétones (dans le cas de β cyanocétones, le doublet de l'azote, orienté dans la direction de la double liaison, ne peut pas participer à la formation d'un tel chélate). Ainsi, de ce fait, l'équilibre céto-énol est déplacé vers la forme énol chélatée. EISTERT et REISS (64) expliquent aussi le fort déplacement du maximum à 293 μ pour l'acétyl-2 cyclohexanone par la formation d'un chélate vrai, mais aussi par la formation d'un chélate avec le solvant hydroxylé de formes :



Nous avons à faire à un équilibre céto-énol-cis-trans. En milieu plus concentré, comme l'a montré l'étude I.R. l'énol-trans se transforme en dicétone et nous pouvons admettre que c'est la forme énol-cis chélatée contenant une petite quantité d'énol-trans (la courbe restant légèrement dissymétrique), qui absorbe à cette

concentration, l'absorption de la forme dicétonique étant négligeable. Il est à remarquer que dans le cas de la cyclopentyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (XLVc) où le spectre I.R. nous avait donné une quantité non négligeable de dicétone, le coefficient d'absorption subit une diminution moins nette que pour les autres composés de la même série

Pour les cycloalkyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVI) où le spectre I.R. nous avait révélé une quantité importante de la forme dicétonique, nous notons une absorption plus faible qui n'est guère affectée lorsqu'on passe de l'éthanol à l'isooctane. La courbe dissymétrique montre la présence de traces d'énol-trans, le maximum autour de 295 μ dans l'éthanol et de 290 μ dans l'isooctane montrent la forte proportion d'énol-cis chélatée.

Le caractère bien connu d'insaturation du cyclopropane explique le maximum d'absorption de la cyclopropyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVI a) à 298 μ dans l'éthanol et 295 μ dans l'isooctane.

Vu l'augmentation du coefficient d'absorption de la cyclohexyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVI) dans l'isooctane, il semblerait que la proportion d'énol-trans soit très faible dans ce cas là, l'énol serait alors sous forme cis chélatée presque exclusivement .

Quant aux γ cycloalkyl β cétoacétates, leurs maxima, compris entre 245 et 250 μ dans l'alcool, avec l'effet bathochrome pour le γ cyclopropyl β cétoacétate dû au caractère insaturé du cyclopropane, montrent la présence d'un énol-cis chélaté, corroborant aussi les résultats de l'étude I.R.

Nous constatons que, dans l'isooctane, la forme énol est en quantité plus importante que dans l'éthanol; BALASUBRAMANIAN et Coll. (85) formulent une remarque similaire pour l'acétylacétate d'éthyle ($\lambda_{\max}^{\text{alcool}} = 246 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 1900$; $\lambda_{\max}^{\text{C}_6\text{H}_{12}} = 244 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 8100$) (tableau H)

En conclusion, les spectres I.R. et U.V. nous montrent :

- un équilibre céto-énol-cis-trans pour les cycloalkyl-(cyclohexanone-2') yl cétones, très en faveur de la forme énolique dans les solutions concentrées, déplacé vers la forme dicétonique par dilution, à cause de la disparition de la forme énol-trans.
- un équilibre céto-énol-cis-trans pour les cycloalkyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3, avec une proportion notable de dicétone, même en milieu concentré, et une très faible quantité d'énol-trans.
- un équilibre céto-ester-énol-cis pour les γ cycloalkyl β cétoacétates. (tableau I)

- CHAPITRE III -

SYNTHESE ET IDENTIFICATION DE PYRAZOLES TRISUBSTITUES

L'action de l'hydrazine, en milieu méthanolique, sur chacune des dicétones préparées, conduit, qu'elle soit symétrique ou non, à un seul composé.

Il est bien connu que les pyrazoles sont des composés hétéroaromatiques π excédents, puisqu'ils contiennent deux atomes d'azote dont le doublet libre de l'un entre dans la formation d'un système conjugué de six électrons π , entraînant un excès de ceux-ci sur les atomes de carbone et un défaut sur les atomes d'azote (87,88).

L'identité des positions 3 et 5 est une propriété caractéristique des pyrazoles non substitués à l'azote. Ce problème fait l'objet de nombreuses discussions et différents mécanismes ont été proposés pour rendre compte de l'identité des positions 3 et 5.

KNORR (89) et JANECKE (90) émettaient l'hypothèse, pour le pyrazole lui-même, d'oscillations intramoléculaires avec déplacement alternatif de l'atome d'hydrogène sur les 2 atomes d'azote, accompagné d'une migration des doubles liaisons. Mais l'interprétation de l'identité des positions 3 et 5 est dépendante de l'état physique et du solvant considéré.

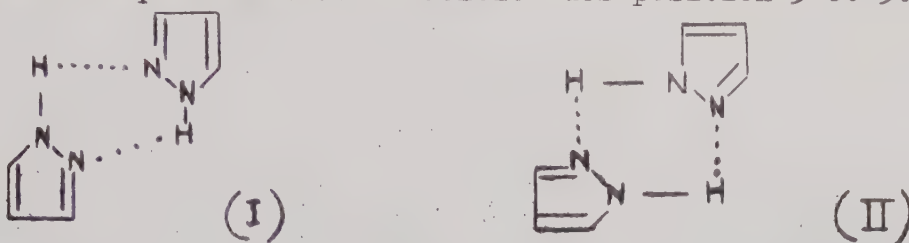
A l'état liquide, PAULING (91) envisage pour le méthyl-3 (5) pyrazole la formation d'un mélange de tautomères, chacun d'eux étant un hybride de résonnance, avec contribution très différente des formes limites.

A l'état solide ou en solution dans des solvants non polaires, la formation de polymères associés par liaison hydrogène entre l'hydrogène iminé et l'azote d'une molécule voisine est démontrée.

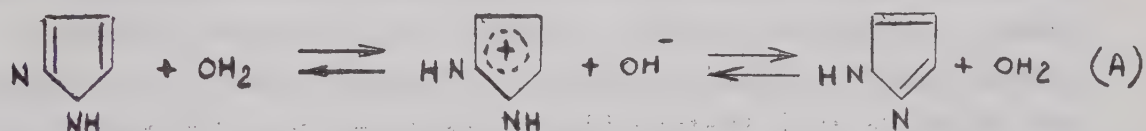
HUCKEL et Coll., (92) considérant des mesures diélectrique, de viscosité, de cryoscopie ont suggéré que le pyrazole, à concentration modérée, existait sous forme d'un dimère cyclique lié par liaison hydrogène, alors qu'à de fortes concentrations la formation de polymères en chaînes est observée. HUNTER (93,94) sur la base des modèles moléculaires est partisan d'un trimère cyclique peu tendu et plus stable que le dimère à cause de la liaison hydrogène non linéaire ainsi que WHITE et KILPATRICK (95) qui ont effectué des mesures cryoscopiques sur des solutions benzéniques du diméthyl-3,5 pyrazole. Une analyse aux rayons X effectuée par EHRLICH (96) est en faveur, pour le pyrazole à l'état solide, d'une structure longiforme, parallèle où les chaînes liées par liaison hydrogène décrivent des spirales en forme de 8. FINAR et MOONEY (97), étudiant les spectres de résonance magnétique du proton du pyrazole et du diméthyl-3,5 pyrazole, remarquent l'équivalence des protons en 3 et 5 et la forte polarisation de la liaison N-H qui apparaît à $-3,65 \tau$ et trouvent là une preuve de l'existence des dimère et trimère dont la prédominance a déjà été signalée par ANDERSON, DUNCAN et ROSSOTTI (98), le spectre I.R. présentant une forte bande large dans la région de $3400 - 2800 \text{ cm}^{-1}$ due au NH lié, celle à 3175 cm^{-1} pou-

vant être attribuée au NH du dimère et celle à 3483 cm^{-1} correspondant au NH libre, donc à la présence d'un monomère

Une protomérie (99) entre les deux formes limites I et II rend compte aussi de l'identité des positions 3 et 5.

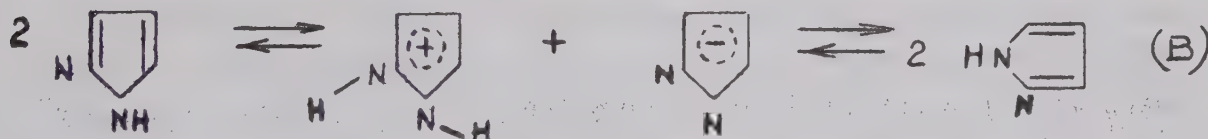


Même à l'état solide ou en solution dans des solvants non polaires, un échange protonique catalysé par des traces d'eau doit être envisagé (99). En effet, l'expérience montre que des traces d'eau (concentration 10^{-6} M environ) sont suffisantes pour rendre équivalentes les positions 3 et 5 d'après le mécanisme :

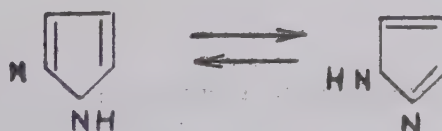


Ce mécanisme (A) peut intervenir dans l'eau ou dans un solvant fortement polaire où l'association moléculaire n'intervient plus. Mais JOPP et ZIMMERMANN (100) ont proposé dans ce cas deux autres mécanismes :

- une auto-dissociation du pyrazole par un processus intramoléculaire



- une prototropie entre les atomes d'azote d'une même molécule



Pour les pyrazoles substitués en 3 (5) si l'on admet les mécanismes (A) et (B), vu la rapidité des échanges protoniques, il y a interconversion rapide des deux isomères et pratiquement ils constituent une seule entité.

Dans le cas où l'on admet une prototropie, il y a équilibre entre les deux formes, équilibre qui peut être déplacé, en faveur de la structure substituée en 3 ou en 5, suivant la nature de la substitution. La prédominance de l'une ou de l'autre forme a entraîné de nombreuses discussions. Ainsi sur la base des mesures de réfraction moléculaire AUWERS (101) signale que, dans leurs équilibres respectifs, les formes prédominantes seraient le phényl-3 carboxylate d'éthyle-5 pyrazole et le phényl-3 pyrazole.

Plus récemment, WIBAUT et BOON (102) notent dans les méthyl-3 alkyl-4 pyrazoles, que l'isomère méthyl-3 alkyl-4 l'emporte. Ce résultat paraît criticable car il n'est nullement prouvé que la vitesse de réaction d'ozonolyse soit plus grande que celle de la transformation d'une forme dans l'autre.

En se basant sur la méthode décrite par MOORE et WHITTAKER (103) qui établissent la structure des tétrazoles, MOORE et HABRAKEN (104), comparent les écarts des glissements chimiques des protons en 3 et 5 des N-acétates de méthyle des phényl-4 méthyl-3 et phényl-4 méthyl-5 pyrazoles avec ceux du phényl-4 méthyl-3 (5) pyrazoles. Ils en déduisent une prédominance de l'isomère méthyl-5 phényl-4. Mais JACQUIER et Coll. (105), en accord avec COLA et PEROTTI (106) pensent que l'influence de la N-substitution sur les glissements chimiques des protons cycliques doit être considérée.

En effet, JACQUIER et Coll., étudiant les N-dinitro-2',4'

phénylés de ces mêmes pyrazoles rejettent la méthode précédente car l'examen des spectres R.M.N., suivant une telle méthode, serait en faveur de l'isomère méthyl-3 phényl-4.

D'autre part, ce n'est qu'en admettant l'hypothèse nullement démontrée de la présence des 2 formes en équilibre, que l'on peut parler de la prédominance d'un isomère.

Dans cette hypothèse, il semblerait évident que les 2 formes de pyrazoles dialkylés en 3 et 5 par des groupes analogues (méthyle et éthyle) soient en proportion presque équivalentes.

Or, la R.M.N. n'a jamais mis en évidence deux isomères différents alors que les effets de solvants sur les signaux des groupements alkyles en 3 et 5 (107) montrent que, dans certaines conditions, des spectres différents caractéristiques des 2 formes auraient dû être observés. D'autre part, aucun déplacement de l'équilibre n'a pu être détecté. Il paraît donc préférable d'admettre les processus A et B pour expliquer l'équivalence des positions 3 et 5 qui suppose une entité unique.

A partir des β dicétones du type $R_3-CO-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{CH}}-CO-R_5$ nous avons obtenu des pyrazoles trisubstitués (voir tableau, p.48)

A partir des cycloalkyl-(cyclohexanone-2') yl cétones ont été synthétisés les tétraméthylène-3(5),4 cycloalkyl-5(3) pyrazoles. (voir tableau, p. 49)

Les spectres U.V. de ces pyrazoles présentent un maximum (dans l'éthanol) compris entre 222 m μ et 227 m μ et à 246 m μ pour

les deux pyrazoles phénylés, de forte intensité.

Le spectre U.V. du pyrazole, présente d'après BRAUDE (108) et GRANDBERG (109) une bande K, de forte intensité, à 210 m μ ($\log \epsilon = 3,5$) qui correspond à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ et une bande B, correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$ de faible intensité à 250 m μ ($\log \epsilon = 1,7$).

GRANDBERG (109) étudie la bande K des pyrazoles substitués en 3, 4, 5, et montre que l'introduction d'auxochrome cause un déplacement bathochrome faible, plus important en position 4 qui possède une plus forte densité électronique, tandis que l'introduction d'un chromophore donne un déplacement de l'ordre de 40 à 60 m μ . Dans le premier cas, le λ max des pyrazoles est inférieur à 235 m μ (avec un λ max moyen de 225 m μ , $\log \epsilon = 3,8$) dans le deuxième, le λ max des pyrazoles est dans la région de 242 - 280 m μ (λ max moyen = 255 m μ ; $\log \epsilon = 4,1$).

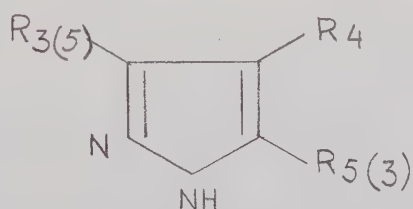
L'effet bathochrome observé de 12 m μ à 17 m μ pour tous les pyrazoles étudiés, excepté pour les pyrazoles porteurs d'un chromophore (groupement phényle), est dû aux effets inductifs des substituants alkyles et cycloalkyles et à des effets d'hyperconjugaison.

Pour les pyrazoles monocycliques, l'effet du méthyle en 4 donne un déplacement bathochrome de 10 m μ expliqué par un phénomène d'hyperconjugaison par NOYCE (110) et DAL MONTE (111), celui des groupements alkyles en 3(5) un déplacement de 3 à 4 m μ comme l'a montré ELGUERO (112), celui des groupements cycloalkyles donnant un déplacement légèrement supérieur.

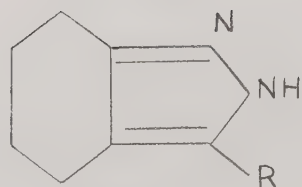
Comme il était prévu, nous vérifions que l'introduction

d'un phényle en 3 (5) produit un effet bathochrome de l'ordre de 40 m μ bien plus important que celui d'un groupement alkyle en 4.

Le spectre U.V. des pyrazoles bicycliques est comparable à celui du méthyl-5 (3) tétraméthylène-3 (5), 4 pyrazole (113). ($\lambda_{\text{max}} = 226 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,73$) et montre l'effet prépondérant du cycle en C₆ accolé au noyau pyrazolique, la substitution méthyle ou cycloalkyle en 5 (3) n'introduisant pas de changement appréciable ; nous notons tout de même les effets d'hyperconjugaison plus marqués dans le cas des petits cycles (LIII a et LIII b).



	R ₃ (5)	R ₄	R ₅ (3)	Point de fusion	$\lambda_{\text{max}}^{\text{ETOH}}$ (m μ)	log ϵ
XLVII	CH ₃	CH ₃	CH ₃	136°	222	3,73
XLVIII	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	33- 35°	223	3,72
XLIX	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	55°	224	3,74
L	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	100°	251	4,12
LI	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	97- 98°	249	4,12
LII a	C ₂ H ₅	CH ₃		Eb ₄₀ = 157° 50° - 52°	227	3,80
LII b	C ₂ H ₅	CH ₃		72 - 73°	226	3,80
LII c	C ₂ H ₅	CH ₃		60 - 61°	225	3,70
LII d	C ₂ H ₅	CH ₃		77 - 79°	224	3,76



	R	Point de fusion	λ ETOH _{max} (m μ)	log ϵ
LIII a		66° - 67°	228,5	3,82
LIII b		76° - 78°	227,5	3,83
LIII c		101° - 102°	227	3,78
LIII d		113° - 114°	227	3,85

SPECTRES U.V. DES PYRAZOLES

(Solvant : Ethanol ; concentration $\sim$ 10 mg/l)

L'étude des spectres I.R. a confirmé la structure pyrazolique des composés. L'attribution des différentes bandes des pyrazoles substitués a donné lieu à diverses discussions et travaux. Signalons que les spectres ont été pris dans le tétrachlorure de carbone, nous ne donnons pas celui du diméthyl-3,4 phényl-5 pyra-

zole insoluble.

Nous retrouvons dans tous les spectres étudiés une bande autour de 3475 cm^{-1} qui est attribué sans ambiguïté au NH libre, donc à la présence d'un monomère (98). Les NH associés apparaissent pour ANDERSON, DUNCAN, et ROSSOTTI (98) entre 3175 et 2825 cm^{-1} prouvant la présence de polymères tandis que CHARETTE et TEYSSIE (114) limite la zone des NH associés à 3203 et 3039 cm^{-1} , attribuant les bandes à 2850 et 2987 cm^{-1} aux groupements méthyles.

Ces auteurs montrent la disparition des bandes entre 3210 et 3100 cm^{-1} dans le dioxane et l'apparition d'une bande forte à 3313 cm^{-1} indiquant une liaison hydrogène entre le NH et l'oxygène du solvant.

ZERBI et ALBERTI (115) signalent la vibration NH à 3175 cm^{-1} pour les pyrazoles monoalkylés en 3 (5) et à 3154 cm^{-1} pour les pyrazoles dialkylés en 3-5 ainsi que de larges bandes à 2000 et 2100 cm^{-1} , retrouvant les CH aromatiques, les CH_2 et CH_3 dans la région $3096 - 2850\text{ cm}^{-1}$.

Les spectres étudiés présentent dans la région $2800 - 3200\text{ cm}^{-1}$ de nombreuses bandes; s'il est difficile de faire une attribution systématique de ces bandes, vu leur complexité, la présence de NH associé est certaine vu l'apparition de bandes larges dans cette région et nous pouvons conclure à la présence de polymères.

Les vibrations du cycle pyrazolique au-dessous de 1600 cm^{-1} sont attendues. Nous pouvons distinguer différentes vibrations du cycle (87) :

- les vibrations de valence se situant entre 1650 et 1305 cm^{-1}
- la pulsation du cycle à $1037 - 974\text{ cm}^{-1}$
Mais les vibrations de déformation du noyau vers 790 cm^{-1} ne peuvent être repérées dans le solvant utilisé (CCl_4).

Nous notons une forte bande à $1585 \pm 7\text{ cm}^{-1}$ qui correspondrait à une vibration du cycle dans laquelle participe la vibration de valence $\text{C} = \text{N}$, accompagnée d'une bande à $1508 \pm 4\text{ cm}^{-1}$, caractéristique des pyrazoles trisubstitués, ce doublet étant déplacé pour les composés mono ou disubstitués.

Nous retrouvons la bande à $1474 \pm 6\text{ cm}^{-1}$, distincte des pics dus aux déformations des méthyles et des méthylènes, et qui est attribuée par ZERBI et ALBERTI (115) et RONDESTVEDT et CHANG (116) aux vibrations du noyau pyrazolique.

Notons aussi une bande aux environs de 1370 cm^{-1} qu'ALBERTI et ZERBI (115) attribuent à une vibration du cycle du pyrazole et non au groupement méthyle qui pourrait absorber dans cette région, les pyrazoles ne comportant pas la substitution méthyle montrant toujours cette bande (y compris le pyrazole lui-même) (87).

Cependant l'introduction d'un cycle en C_6 accolé au noyau pyrazolique paraît provoquer le déplacement de cette bande de 17 à 20 cm^{-1} .

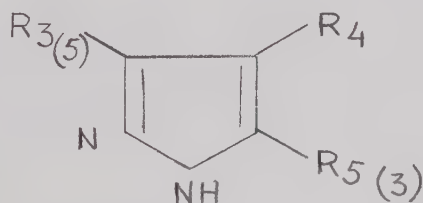
Une bande comparable de vibration de valence du cycle est signalée à 1373 cm^{-1} , 1381 cm^{-1} pour l'isoxazole, le pyrrole et le furanne (117).

La bande signalée par ALBERTI et ZERBI (115) dans la

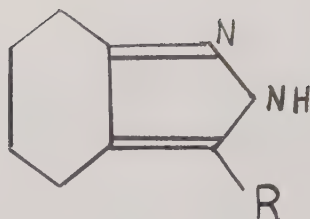
région de 1150 cm^{-1} , comme caractéristique des pyrazoles polyalkylés, est présente dans tous les spectres, dédoublée pour les pyrazoles monocycliques et unique dans les pyrazoles bicycliques.

Quant à la bande repérée dans la région $990 - 1050\text{ cm}^{-1}$ elle pourrait être attribuée à la pulsation du cycle, en accord avec KATRITZKY (87) qui la situe pour le pyrazole lui-même dans la région de $1037 - 974\text{ cm}^{-1}$.

Signalons aussi la présence dans tous les spectres d'une bande à $940 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ qui paraît être caractéristique du noyau pyrazolique.



	$R_{3(5)}$	$R_{5(3)}$	R_4	ν_{N-H} Vibrations du noyau						Pulsation du noyau	
XLVII	CH_3	CH_3	CH_3	3478	1592	1505	1468	1375	1110 1150	990	933
XLVIII	CH_3	C_2H_5	CH_3	3475	1588	1508	1470	1372	1110 1150	1040	930
XLIX	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	3475	1587	1508	1472	1373	1110 1150	1038	940
LI	C_2H_5	C_6H_5	CH_3	3470	1582	1504	1480	1378	1128 1155	1040	940
LII a	C_2H_5		CH_3	3475	1590	1512	1482	1378	1100 1160	1045	949
LII b	C_2H_5		CH_3	3475	1587	1512	1476	1378	1120 1160	1047	950
LII c	C_2H_5		CH_3	3475	1585	1510	1470	1380	1130(i) 1160(i)	1041	947
LII d	C_2H_5		CH_3	3475	1585	1510	1474	1375	1100 1130 1160	1044	945



	R	ν N-H	Vibration de valence du noyau				Pulsation du noyau		
LIII a		3475	1587	1508	1476	1352	1130	1030	929
LIII b		3473	1580	1510	1477	1356	1135	1052	932
LIII c		3472	1578	1510	1472	1358	1135	1030 1050	932
LIII d		3475	1585	1508	1464	1350 1370	1132	1030	940

Mais l'étude I.R. et U.V. n'a pu déterminer la position des substituants sur le noyau pyrazolique. C'est la spectrométrie R.M.N. qui nous a permis, dans la série des pyrazoles monocycliques une identification systématique.

Le spectre R.M.N. des pyrazoles substitués présentent les bandes caractéristiques des substituants avec des glissements chimiques qui varient suivant leur position, ces glissements étant aussi fonction de la complexité des substituants.

COLA et PEROTTI (106) sur des bases théoriques montrent que le spectre du pyrazole peut être interprété comme un spectre du type $A.B_2$. (A proton en 4 et B_2 protons en 3 et 5). Ces mêmes auteurs tenant compte

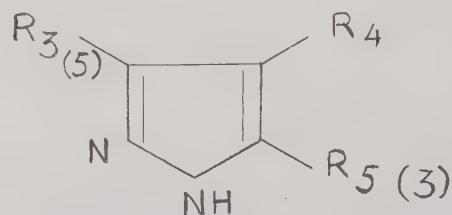
des résultats obtenus par CAVANAUGH et DAILEY (119) ont tenté d'interpréter les spectres des dérivés propylés. Connaissant la position des pics attribués aux méthyles en 3,4 ou 5 et celle des triplets et quartets correspondant aux groupements éthyles en 3 ou 5, nous avons pu confirmer la structure des pyrazoles cycloalkylés.

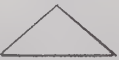
Dans le spectre du diéthyl-3,5 méthyl-4 pyrazole, la superposition totale des signaux des groupements éthyles ($7,48\tau$ (q) et $8,85\tau$ (t), le méthyle en 4 apparaissant à $8,16\tau$, est observée montrant l'impossibilité par R.M.N. de différencier les positions 3 et 5 du pyrazole. L'étude des dérivés disubstitués et trisubstitués portant deux groupements identiques en 3 et 5 (méthyle ou propyle) a permis à COLA et PEROTTI (106) de montrer que les signaux des substituants en 3,5 si l'on passe des composés disubstitués aux trisubstitués se correspondent, compte tenu de l'effet de l'introduction d'un substituant en 4.

Dans le spectre des cycloalkyl-3 (5) méthyl-4 éthyl-5 (3) pyrazoles, les groupements cycloalkyles apparaissent sous forme d'un massif large auquel il est très difficile d'attribuer une valeur ; par contre, les substituants méthylés et éthylés se manifestent respectivement à $8,1 \pm 0,1\tau$ et à $7,5 \pm 0,1\tau$ (q) et $8,8 \pm 0,1\tau$ (t) permettant de déterminer sans ambiguïté la position du méthyle en 4 et de l'éthyle en 5 (3) des pyrazoles trisubstitués.

SPECTRES R.M.N. DE PYRAZOLES NON N - SUBSTITUES

(Solvant: benzène/T.M.S. : référence interne)

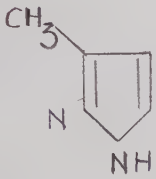
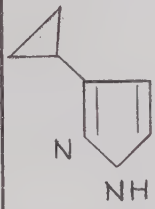
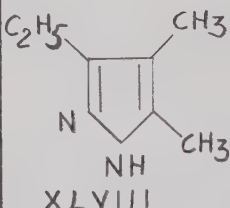
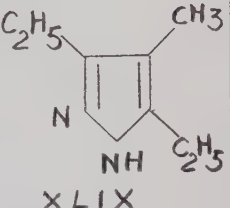
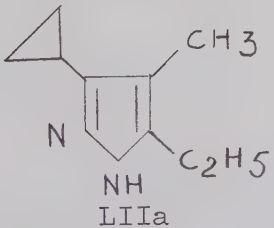
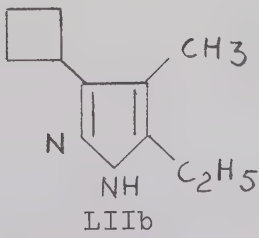
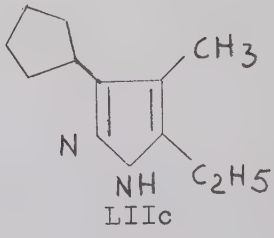


	R ₃	R ₄	R ₅	3 (5)	5 (3)	4	Jcps
LI	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	7,64 (q)-8,97 (t)	-	8,04(s)	7,4
L	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	7,89 (s)	-	7,89(s)	-
XLVIII	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	7,94 (s)	7,48(q)-8,84(t)	8,19(s)	-
XLIX	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	7,48 (q)-8,85 (t)	7,48(q)-8,85(t)	8,16(s)	7,8
LII a	C ₂ H ₅	CH ₃		7,52 (q)-8,86 (t)	9,40(m)-8,37(m)	8,07(s)	7,5
LII b	C ₂ H ₅	CH ₃		7,50 (q)-8,84 (t)	massif	8,17(s)	7,5
LII c	C ₂ H ₅	CH ₃		7,36 (q)-8,75 (t)	massif	8,00(s)	7,5
LII d	C ₂ H ₅	CH ₃		7,46 (q)-8,82 (t)	massif	8,08(s)	7,5

Les pK, mesurés par potentiométrie par GONZALEZ, ont donné des renseignements précieux quant aux effets des substitutions cycloalkylés.

En effet, comme l'a montré GONZALEZ (120), le pouvoir inductif du cyclopropyle est inférieur à celui du méthyle. Nous notons que la basicité des pyrazoles trialkylés est supérieure à celle des pyrazoles trisubstitués possédant un groupement cycloalkyle. Ceci peut s'expliquer par le pouvoir inductif des groupements alkyles qui serait supérieur à celui des groupements cycloalkyles, mais les effets stériques, responsables de la gêne à la solvatation de l'acide conjugué, peuvent aussi rendre compte des faibles diminutions de pK .

pK DES PYRAZOLES

Composés					
pK	2,52	3,30	3,10	4,60	4,51
Composés					
pK	4,30	4,40	4,47		

- CHAPITRE IV -

SYNTHESE ET IDENTIFICATION DES DINITRO-2', 4' PHENYL-1 PYRAZOLES

La distinction des substitutions en 3 et 5 sur le noyau pyrazolique ne pouvant être réalisée que par une N-substitution, nous avons préparé dans chaque série les dérivés N-dinitro-2', 4' phénylés.

Deux voies d'accès se présentent :

- 1°/ L'action directe de la DNPH sur les β dicétones
- 2°/ L'alkylation du pyrazole par le FDNB

Dans l'action de la DNPH sur les composés β dicarbonylés symétriques nous ne pouvions isoler qu'une seule DNPP dont la structure est démontrée sans ambiguïté. Mais à partir d'un composé dicarbonylé dissymétrique, l'obtention de 2 isomères doit être envisagé à cause de la réaction simultanée de la DNPH sur les deux carbonyles.

De même par une réaction nucléophile aromatique, où l'halogénodinitrobenzène agit comme substrat, le pyrazole jouant le rôle de réactif nucléophile et dont le mécanisme est encore discuté (121,122) , nous pouvons aussi accéder à ces composés avec formation d'un seul isomère si les substitutions en 3 et 5 du pyrazole de départ sont identiques et possibilité de formation d'un mélange de deux isomères dans le cas contraire.

DNPH = dinitro-2,4 phénylhydrazine
FDNB = fluoro-1 dinitro-2,4 benzène
DNPP = dinitro-2'4' phényl-1 pyrazole

Nous avons choisi pour l'alkylation des pyrazoles le FDNB au lieu du chloro-1 dinitro-2,4 benzène à cause de sa plus grande réactivité. En effet, vu la basicité des pyrazoles trisubstitués, la réaction du FDNB se fait à froid en solution éthanolique .

L'action de la DNPH sur la phényl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 et la phényl-1 méthyl-2 butanedione-1,3 conduit à l'isomère phényl-5, la désactivation du groupement carbonyle conjugué au phényle étant suffisante pour expliquer que l'action de la DNPH ait lieu uniquement sur l'autre carbonyle.

L'action directe de la DNPH sur la méthyl-3 hexanedione-2,4 conduit au diméthyl-3,4 éthyl-5 DNPP et sur les cycloalkyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 aux cycloalkyl-5 méthyl-4 éthyl-3 DNPP, à l'exception de la cyclobutyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 qui conduit à un mélange des deux isomères.

En général, ce résultat serait explicable par une différence de réactivité entre les carbonyles, l'encombrement stérique paraissant jouer un rôle important, le carbonyle réagissant préférentiellement est voisin du radical le moins encombré.

C'est ce même effet stérique qui expliquerait la formation de l'isomère cycloalkylé en 3 par action du FDNB sur le pyrazole correspondant : il y a encombrement entre le substituant en 5 et le groupement NO_2 en ortho du noyau benzénique.

Signalons que l'éthyl-3 (5) diméthyl-4,5 (3) pyrazole donne par cette méthode un mélange d'isomères qui ont été séparés par recristallisation.

D'autre part, il a été impossible d'obtenir le cyclopentyl-3 méthyl-4 éthyl-5 DNPP par cette même méthode et l'obtention de l'éthyl-3 méthyl-4 phényl-5 DNPP à partir du pyrazole correspondant, obtenu aussi par action de la DNPH sur la β dicétone, est difficilement interprétable.

L'action de la DNPH sur les cycloalkyl-(cyclohexanone-2') yl cétones conduit aux DNPP cycloalkylés en 5, indiquant une réactivité accrue du carbonyle nucléaire par rapport à l'autre carbonyle, se comportant ainsi comme l'acétyl-2 cyclohexanone. En effet, MAURY et JACQUIER (123), reprenant le travail d'EISTERT et WESSENDORF (7), ont prouvé que la DNPH attaquait préférentiellement le carbonyle nucléaire de l'acétyl-2 cyclohexanone .

Le DNPP cycloalkylé en 3 est obtenu par action directe du FDNB sur les cycloalkyl-3 (5) tétraméthylène-4,5 (3) pyrazoles. L'absence du composé cycloalkylé en 5 dans cette réaction peut toujours s'expliquer par l'effet d'encombrement stérique dû à l'interférence du groupement cycloalkyle en 5 et du groupement NO_2 en ortho du noyau benzénique.

Une seule exception est à noter avec le groupement cyclobutyle. La cyclobutyl-(cyclohexanone-2') yl cétone donne avec la DNPH l'isomère déjà obtenu par l'action directe du FDNB sur le pyrazole. Nous avons pu prouver par U.V. qu'il correspondait au dérivé cyclobutylé en 3. S'il est difficile de pouvoir interpréter ce résultat, il est remarquable que le cyclobutyle en α d'un carbonyle a un effet différent des radicaux cyclopropyle, cyclopentyle et cyclohexyle, dans les deux séries de β dicétones.

Pour l'identification des isomères, nous nous sommes

adressés à la spectrométrie R.M.N. dans le cas des DNPP de pyrazoles monocycliques, ces résultats étant corroborés par spectrophotométrie U.V. ; dans le cas des DNPP des pyrazoles bicycliques, seule l'étude des spectres U.V. nous a permis une détermination de la structure des dérivés obtenus.

Dans les spectres R.M.N. des DNPP déterminés dans le benzène avec le T.M.S. comme référence interne, le groupement méthyle en 3 apparaît sous forme d'un pic à 7,98 τ conformément aux résultats obtenus par JACQUIER et ELGUERO (124 a) signalant la substitution méthylée en 3 à une valeur moyenne de 7,96 τ . Par contre, quand la position 3 est occupée par un groupement éthyle, celui-ci apparaît dans le spectre sous forme d'un quartet centré à 7,55 τ et d'un triplet à 8,77 τ . L'introduction d'un radical éthyle en 5, nous donne les mêmes signaux mais à des champs plus forts : un quartet à une valeur moyenne de 7,74 τ et un triplet à 9,17 τ conformément aux déplacements du signal du méthyle en 5 (valeur moyenne : 8,23 τ) par rapport au méthyle en 3.

Notons que dans une publication récente, JACQUIER et Coll.(105) ont étudié l'effet de la N-substitution sur les glissements chimiques des protons en 3 et 5 des pyrazoles. Ils ont montré en particulier que l'effet d'un groupement alkyle était l'opposé d'un groupement aryle. Pour les premiers, le proton en 3 est plus déblindé que le proton en 5, résultat expliqué par l'effet inductif du groupement alkyle qui augmente la densité électronique en 5; pour les seconds le proton en 5 est plus déblindé que le proton en 3, en accord avec les résultats de FINAR et MOONEY (97) et de LYNCH et YUNG (124 b). Ces auteurs interprètent ce résultat par l'effet du courant de cycle du groupe

aryle porté par l'azote, voisin du proton en 5.

Position	3		5		4
Substitutions	Méthyle	Ethyle	Méthyle	Ethyle	Méthyle
Valeurs moyennes	7,98	7,57(q) 8,77(t)	8,32	7,74(q) 9,17(t)	8,20

Remarquons que dans la série des méthyl-4 éthyl-5(3) cycloalkyl-3(5) DNPP les radicaux méthyle et éthyle apparaissent dans les spectres aux valeurs signalées plus haut et la substitution cycloalkyle en 3(5) se présente sous forme d'un massif large auquel il est très difficile d'attribuer même une valeur moyenne si ce n'est pour le radical cyclopropyle. (tableau J).

Les spectres U.V. nous ont aussi apporté des renseignements précieux. ELGUERO (112) a étudié l'incidence d'un méthyle, d'un halogène et du phényle sur les diverses positions des maxima d'absorption des DNPP et a conclu que non seulement l'emplacement du maximum d'absorption en U.V. était fonction d'un substituant fixé en 3, en 4 ou en 5, mais encore de l'ensemble de toutes les substitutions du noyau pyrazolique.

Les DNPP monocycliques préparés ayant toujours un méthyle en 4, nous avons étudié l'influence des substituants en 3 et 5 du noyau pyrazolique. Si nous comparons le diméthyl-3, 4 phényl-5 DNPP ($\lambda_{\max} = 327 \text{ m}\mu$) et l'éthyl-3 méthyl-4 phényl-5 DNPP ($\lambda_{\max} = 331 \text{ m}\mu$),

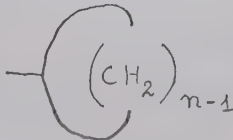
nous remarquons que le remplacement d'un radical méthyle par un éthyle ne provoque qu'un faible déplacement bathochrome de 4 mμ.

Dans la série des DNPP pour les isomères méthyl-4 éthyl-5, l'introduction de substituants de plus en plus encombrants en 3 se manifeste d'une façon très nette : le remplacement d'un méthyle par un éthyle n'apporte qu'un effet bathochrome faible de 5 mμ comparable à celui noté précédemment dans les composés phénylés en 5, une substitution cycloalkyle en 3 provoque un effet bathochrome beaucoup plus important de l'ordre de 12 à 17 mμ.

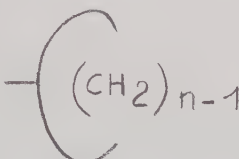
Les spectres des DNPP, substitués respectivement en 3 et 4 par des radicaux éthyle et méthyle, ne subissent pas de changement, que le groupement en 5 soit un méthyle ou un éthyle. Si le groupement en 5 est un phényle, nous observons un léger effet hypsochrome qui augmente notablement quand le phényle est remplacé par un cyclopentyle et un cyclohexyle.

Par contre, un effet bathochrome est noté pour le dérivé cyclopropylé en 5.

D N P P

R_3		R_4	R_5	$\lambda_{\max}(\text{m}\mu)$	$\log \epsilon$	
LVII ₅	CH_3	CH_3	C_2H_5	328	3,80	
LVIII	C_2H_5	CH_3	C_2H_5	333	3,79	
LIXa ₃		n=3	CH_3	C_2H_5	345	3,85
LIXb ₃		n=4	CH_3	C_2H_5	340	3,76
LIXd ₃		n=6	CH_3	C_2H_5	339	3,76

D N P P

	R ₃	R ₄	R ₅	$\lambda_{\max}(\text{m}\mu)$	$\log \epsilon$	
LVII ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	333	3,84	
LVIII	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	333	3,79	
LIXa ₅	C ₂ H ₅	CH ₃		n=3	338	3,94
LIXc ₅				n=5	325	3,76
LIXd ₅				n=6	326	3,76
LV	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	331	3,91	

De ces résultats, il apparaît que les composés cycloalkylés en 5 absorbent à des longueurs d'ondes inférieures aux composés correspondants cycloalkylés en 3 et ceci constitue une méthode certaine d'identification des deux isomères. D'autre part, il est à remarquer que les effets inductif et d'hyperconjugaison des substituants peuvent expliquer les effets bathochromes quand on passe du méthyle aux cycloalkyles.

Nous laissons à part le cyclopropyle à cause de son caractère d'insaturation qui explique, par une augmentation de la conjugaison, l'effet bathochrome observé en passant du dérivé méthyl-3 au dérivé cyclopropyl-3. Dans les composés cyclopropyl-5 et phényl-5, sans méconnaître l'effet électronique, nous pouvons penser que l'effet d'encombrement stérique entre le substituant en 5 et le groupement NO₂, en ortho du noyau benzénique l'emporte.

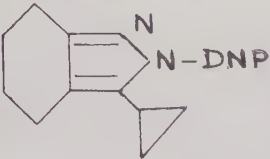
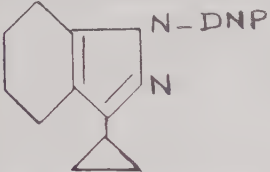
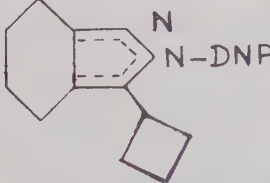
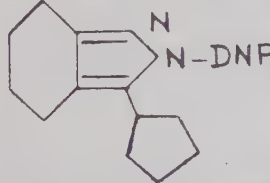
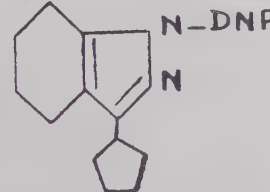
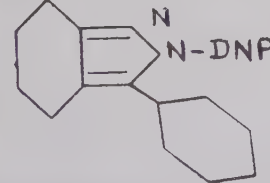
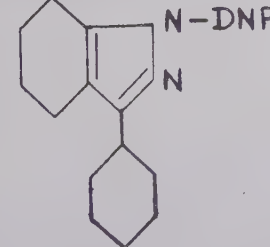
Il apparaît clairement que l'encombrement des groupements cyclopentyle et cyclohexyle est supérieur à celui des radicaux méthyle et éthyle. Dans le cas des cyclopropyle et phényle en 5, leur caractère d'insaturation est en compétition avec l'effet stérique.

L'identification des DNPP bicycliques isomères est basée sur l'étude des spectres U.V. de ces produits.

A la suite des travaux entrepris par ELGUERO (112), BARDOU (125), MAURY (113) et MURATELLE (126) sur l'absorption U.V. des DNPP bicycliques afin d'identifier les isomères substitués en 3-4 ou 4-5 par un cycle saturé, l'autre position étant libre ou occupée par un groupement méthyle, et d'étudier l'influence du cycle et du groupement méthyle, il nous a paru intéressant d'examiner l'influence des radicaux cycloalkyle, le cycle saturé en 3-4 ou 4-5 étant le même et de le comparer aux dérivés déjà étudiés.

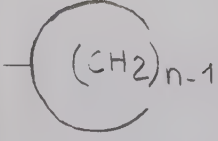
MURATELLE (126) note que l'absorption des triméthylène DNPP, tétrahydro-4,5,6,7 indazole DNP et pentaméthylène DNPP est tout à fait comparable à celle des DNP des pyrazoles substitués par des groupements alkyles à l'exception des pentaméthylène 4-5 DNPP, du pentaméthylène 4-5 méthyl-3 DNPP et du triméthylène-3,4 DNPP, l'effet hypsochrome observé provenant de l'encombrement du cycle en C_7 pour les deux premiers et de la tension du cycle en C_5 pour le dernier.

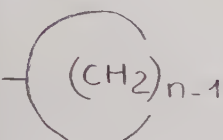
D'autre part, MURATELLE (126) remarque que si l'étude des spectres U.V. nous conduit à l'identification des DNPP bicycliques isomères dans le cas où la troisième position est libre, cette identification est rendue beaucoup plus difficile quand cette position est substituée par un méthyle. Cependant, les résultats cohérents que nous avons observés pour les tétraméthylène DNPP cycloalkylés en 3 ou 5 nous permettent l'identification des isomères synthétisés.

		SPECTRES U.V. de DNPP bicycliques (solvant: éthanol)		
		Point de fusion	$\lambda_{\max}$ (m μ)	log. ϵ
LXa ₅		123°	333	3,90
LXa ₃		157°	353	3,70
LXb		146°	345	4
LXc ₅		149°	322	3,79
LXc ₅		166°	345	4,08
LXd ₅		169°	321	3,86
LXd ₃		188°	343	3,97

La substitution cycloalkylée en 3 provoquant un effet bathochrome plus important que le groupement méthyle en 3 et l'encombrement stérique des radicaux cycloalkylés en 5 étant supérieur à celui du méthyle en 5, le dérivé méthylé en 3 absorbant à une longueur d'onde plus grande que le dérivé méthylé en 5 (112), de toute évidence le composé cycloalkylé en 3 montre un effet bathochrome par rapport au composé cycloalkylé en 5. Notons toujours le cas des composés cyclopropylés, dotés d'une insaturation partielle, qui absorbent à des longueurs d'ondes supérieures par rapport aux autres dérivés.

Dans le cas où les deux isomères ont pu être isolés, la spectrophotométrie U.V. a été un moyen commode d'identification, l'effet bathochrome étant de l'ordre de 20 m μ . Restait à identifier le dérivé cyclobutylé qui d'après son maximum d'absorption correspondrait au cyclobutyle en 3. D'autre part, une comparaison avec les spectres U.V. des tétraméthylènes DNPP eux-mêmes (125) vient confirmer ce résultat.

Substitution		$\lambda_{\max}$ (3)	$\lambda_{\max}$ (5)	$\lambda_{\max(3)} - \lambda_{\max(5)}$
CH ₃		338	335	3 m μ
	n=3	353	333	20 m μ
	n=4	345		non déterminé
	n=5	345	322	23 m μ
	n=6	343	321	22 m μ

Substitution	$\Delta(\lambda_{(5)\text{substitué}} - \lambda_{(5)\text{non subst.}})$	$\Delta(\lambda_{3\text{substitué}} - \lambda_{3\text{non subst.}})$
CH_3	$335 - 340 = - 5 \text{ m}\mu$	$338 - 310 = + 28 \text{ m}\mu$
	n=3 $333 - 340 = - 7 \text{ m}\mu$	$353 - 310 = + 43 \text{ m}\mu$
	n=4	$345 - 310 = + 35 \text{ m}\mu$
	n=5 $322 - 340 = - 18 \text{ m}\mu$	$345 - 310 = + 35 \text{ m}\mu$
	n=6 $321 - 340 = - 19 \text{ m}\mu$	$343 - 310 = + 33 \text{ m}\mu$

Comme le montre le tableau, nous notons un effet hypsochrome, dû à l'encombrement stérique, quand nous passons du tétraméthylène 3-4 DNPP non substitué en 5 aux dérivés substitués en 5 et un effet bathochrome, dû aux effets inductifs d'hyperconjugaison et de conjugaison des substituants en 3, quand on passe du tétraméthylène 4-5 DNPP non substitué en 3 aux dérivés substitués en 3, les effets inductif et d'hyperconjugaison d'une part et l'effet d'encombrement stérique d'autre part étant plus marqué pour les groupements cycloalkylé que pour les groupements éthyle et méthyle .

Notons que les pK des DNPP n'ont pu être mesurés, comme on l'avait espéré ; par la méthode spectrophotométrique, la différence de densités entre la base libre et la base protonée n'étant pas suffisante.

CHAPITRE V

SYNTHÈSE ET STRUCTURE DE CYCLOALKYL-3 PYRAZOLONES-5

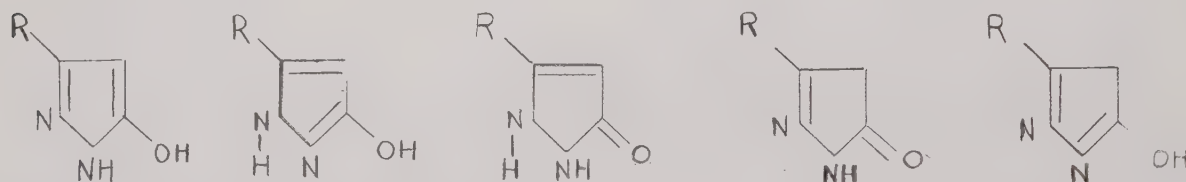
L'action de l'hydrazine sur les γ cycloalkyl β cétoesters, nous a conduit, comme il fallait s'y attendre aux cycloalkyl-3 pyrazolones-5 correspondantes, ayant le même comportement que les esters acétoacétique et benzoylacétique, la facilité de cyclisation étant indépendante du radical en α du groupement carbonyle.

Se basant sur l'action de l'hydroxylamine sur ces deux derniers β céto-esters et notant l'impossibilité de cyclisation en isoxazolidone de l'oxime de l'acétylacétate d'éthyle et l'obtention facile de l'isoxazolidone à partir du benzoylacétate d'éthyle, KHROMOV-BORISOV (127) explique ces phénomènes par la différence de comportement de la liaison $C = N$ liée à $-OH$ et à NH_2 . La rotation autour de $C = N$ liée à NH_2 est moins difficile que dans le cas des oximes, l'isomérisie syn et anti de ces dernières étant très connue, tandis qu'elle n'a pu être prouvée pour les hydrazones non substituées. Le caractère de double liaison de la liaison $C = N$ est en effet beaucoup plus affecté par l'influence du doublet de l'azote que par celle du doublet de l'oxygène, entraînant un déplacement plus marqué des électrons de la liaison $C = N$ liée à NH_2 .

Parmi les pyrazolones synthétisées, la cyclohexyl-3 et la cyclopropyl-3 pyrazolones avaient été déjà décrites (128-129).

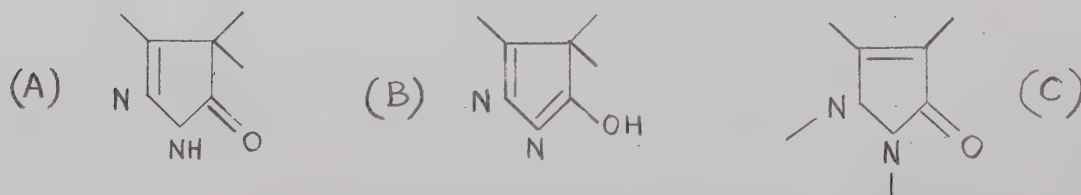
Plusieurs pyrazolones cyclopropylées en 3 ont été synthétisées, toutes substituées en 1 par un groupement phényle substitué (130) ainsi que d'autres pyrazolones di ou trisubstituées, une des substitutions étant un groupement cyclopentyle ou cyclohexyle. Les tri ou tétraméthylène-3,4 pyrazolones-5 ont été étudiés par GUIRAUD (131).

Parmi les structures tautomériques possibles, il était difficile à priori de savoir la forme qui existerait préférentiellement :



C'est par comparaison avec les pyrazolones à structure fixe qu'on a pu donner une structure à ces composés.

Ainsi, les pyrazolones disubstituées en 4,4 ne pourraient exister que sous 2 formes (A) et (B) et les pyrazolones trisubstituées en 1,2,3 sous la forme (C) :



A l'état cristallin, la forme B des pyrazolones disubstituées en 4,4 a été donnée comme improbable par REFN (132) à cause de la présence de la bande ν_{CO} à 1715 cm^{-1} , tandis qu'elle en constate l'absence pour les autres pyrazolones.

Le spectre des pyrazolones cycloalkylées en 3, en pastille de KBr, présente de très larges bandes entre 3400 cm^{-1} et 2700 cm^{-1}

qui montrent une forte association, signalée par HÜTTEL et Coll. (133) pour les pyrazolones à NH libre. Pour GAGNON et Coll. (134), la bande à 3400 cm^{-1} est due aux OH associés et celle à 3140 cm^{-1} pour REFN (132) aux NH associés. La bande à 1600 cm^{-1} que GAGNON (134) attribue à la liaison $C = N$ pourrait aussi être due à des carbonyles liés intermoléculairement vue la forte association signalée plus haut.

A côté de cette bande, les spectres des 4 pyrazolones (LXIII) synthétisées présentent une bande à 1550 cm^{-1} , caractéristique de $\text{>C} = \text{C}^{\bullet}$.

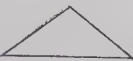
Les spectres I.R. dans le tétrachlorure se sont révélés intéressants. TARRAGO ayant étudié les spectres I.R. des pyrazolones à structure fixe dans le chloroforme signale pour le dérivé triméthyl-3,4,4, qui ne peut être qu'une Δ_2 pyrazolone, une bande à 1713 cm^{-1} correspondant à un carbonyle non conjugué, tandis que les triméthyl-1,2,3 et tétraméthyl-1,2,3,4 pyrazolones-5, qui ne peuvent se trouver que sous la forme Δ_3 , donnent une bande à $1640\text{--}1634\text{ cm}^{-1}$ pour la première et à 1630 cm^{-1} pour la deuxième, caractéristique d'un carbonyle conjugué.

En solution diluée dans le tétrachlorure, les pyrazolones cycloalkylées en 3, présentent une bande cétonique à 1715 cm^{-1} qui correspond à un carbonyle non conjugué, donc à une Δ_2 pyrazolone.

L'étude des spectres U.V. s'est révélée intéressante. dans le méthanol, les spectres des cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl-3 pyrazolone-5 présentent deux sommets à $220\text{ m}\mu$ et $244 \pm 1\text{ m}\mu$ comme la méthyl-3 pyrazolone ($\lambda_{\text{max}} = 243\text{ m}\mu$ et $\lambda_{\text{max}} = 221,5\text{ m}\mu$) (135).

TARRAGO(135) en étudiant les pyrazolones à structure fixe a montré que le sommet autour de 235 mμ correspondait à la forme hydroxypyrazole, le second maximum dans la région de 250 mμ avec un coefficient d'absorption égal à 9000 à la forme Δ_3 cétonique et avec un coefficient d'absorption égal à 4600 à la forme Δ_2 .

- SPECTRES U.V. DES PYRAZOLONES -

SOLVANTS		METHANOL				EAU	
	R ₃	$\lambda_{\max}$	ϵ_1	$\lambda_{\max}$	ϵ_2	$\lambda_{\max}$	ϵ
LXI	CH ₃	243	3100	221,5	3300	239	7600
LXII	C ₆ H ₅	252,5	15500	-	-	249,5	15000
LXIII _a		244	3500	-	-	241	7800
LXIII _b		245	3100	220 i	3700	241	7200
LXIII _c		242,5	3500	220 i	3700	239,5	7700
LXIII _d		243	3600	220 i	3800	239	7300

Comme le montre le tableau, la forme hydroxypyrazole

a complètement disparue dans l'eau, puisqu'en solution aqueuse, la maximum à 220 m μ n'apparaît plus et le coefficient d'absorption du second maximum est de l'ordre de 7500.

Dans le cas de la cyclopropyl-3 pyrazolone-5, un seul maximum apparaît à 224 m μ qui serait en faveur de la forme cétonique seule. Mais l'augmentation du coefficient d'absorption dans l'eau nous prouve l'existence d'une autre forme.

Il faut noter que dans le méthanol, la phényl-3 pyrazolone-5 ne présente qu'un seul maximum très déplacé ($\lambda_{\text{max}} = 252,5 \text{ m}(\text{n})$) et un coefficient d'absorption ($\epsilon = 15500$) très élevé.

Donc s'il est difficile de se prononcer pour l'état cristallin, nous notons la présence de la forme Δ_2 cétonique dans le chloroforme, des formes hydroxy-pyrazole et Δ_3 dans le méthanol et en solution aqueuse de la forme Δ_3 seule.

Les groupements cycloalkyle se comportent donc comme le groupement méthyle, à l'exception du cyclopropyle, la cyclopropyl-3 pyrazolone-5 ne montrant qu'un seul maximum en U.V. dans le méthanol.

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

Les points de fusion non corrigés ont été pris en capillaire.

Les spectres R.M.N. ont été déterminés au moyen d'un appareil "Varian modèle V. 4311", fonctionnant sous 56,4 M c/s sur des solutions dans le benzène et par rapport au tétraméthylsilane comme référence interne. Les résultats sont exprimés au moyen du coefficient τ de TIERS.

Les spectres I.R. ont été déterminés au moyen d'un appareil "Perkin-Elmer, modèle 221 " équipé d'un réseau et d'un prisme en NaCl.

Les spectres U.V. ont été déterminés au moyen d'un spectrophotomètre "Beckman, modèle DK 1".

- CHAPITRE I -

PREPARATION DES ENAMINES

1 mole de cétone, 1,5 mole d'amine dans 400 ml de benzène avec quelques gouttes d'acide acétique ou des traces d'acide paratoluène sulfonique sont portées à reflux jusqu'à cessation de formation d'eau dans le séparateur d'eau.

On chasse le benzène sous pression normale, le produit est distillé sous vide aussi rapidement que possible. L'énamine ainsi obtenue est mise immédiatement en réaction ou est conservée dans un réfrigérateur sous atmosphère d'azote.

- Pyrrolidino-énamine de la cyclohexanone -

Temps de reflux : 1 heure - Rdt. : 90 %

Eb₂₅ = 102° - 106°

Litt. (4) : Eb₁₃ = 105° - 107°

- Morpholino-énamine de la diéthylcétone (XXI) -

Temps de reflux : 90 heures - Rdt. : 40 %

Eb₂₅ = 122° - 125°

Litt. (4) : Eb₉ = 77° - 78°

Analyse : C₉H₁₇NO

Calc % : N 9

Tr. : 9,13

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{ether}} = 221 \text{ m}\mu. \epsilon \approx 7000$

Spectre I.R. (CCl₄) : $\nu_{\text{C}=\text{C}-\text{N}} = 1640 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. : $\tau_{\text{CH}_3 \text{ de } \text{CH}_3 - \text{HC} = \text{C}} = 8,37 \text{ (d)}$ $\tau_{\text{CH}_3} = 9,03 \text{ (t)}$ et $7,91 \text{ (q)}$

$\tau_{\text{CH}} = 5,63 \text{ (q)}$

- Morpholino-énamine de la méthyléthylcétone (XXXIII) -

Temps de reflux : 90 heures - Rdt. 30 %

Eb₃₇ = 108° - 110°

Analyse : C₈H₁₅NO

Cal. % N 9,92

tr. 10,24

Spectre U.V. :

$\lambda_{\text{max}}^{\text{éther}} = 221 \text{ m}\mu$

$\epsilon \simeq 7000$

Spectre I.R. (CCl₄) $\nu_{\text{C}=\text{C}-\text{N}} = 1620 \text{ et } 1600 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. :

$\tau_{\text{CH}_3 \text{ de } \text{CH}_3-\text{C}} = 8,42 \text{ (s)}$

$\tau_{\text{CH}} = 5,60 \text{ (q)}$ $\tau_{\text{CH}_3 \text{ de } \text{CH}_3-\text{CH}} = 8,42 \text{ (d)}$

$\tau_{\text{CH}_2} = 6 \text{ (d)}$

$\tau_{\text{C}_2\text{H}_5} = 9,03 \text{ (t) et } 7,98 \text{ (q)}$

- Morpholino-énamine de la méthylisopropylcétone (XXII) -

Temps de reflux : 90 h. - Rdt. 35 %

Eb₃₀ = 100° - 102°

Spectre U.V. :

$\lambda_{\text{max}}^{\text{éther}} = 221 \text{ m}\mu$

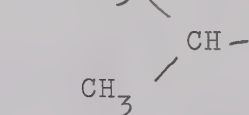
$\epsilon \simeq 7000$

Spectre I.R. (CCl₄) $\nu_{\text{C}=\text{C}-\text{N}} = 1662 \text{ et } 1602 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. :

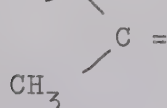
$\tau_{\text{CH}_3} = 8,90 \text{ (d)}$

$\tau_{\text{CH}_2} = 5,98 \text{ (d)}$



$\tau_{\text{CH}_3} = 8,47 \text{ (s)}$

$\tau_{\text{CH}_3} = 8,20 \text{ (s)}$



- CHAPITRE II -

ACIDES CYCLOALKYLE CARBOXYLIQUES

Suivant la méthode de PAYNE et SMITH (51), 1 mole de cyclanone est ajoutée goutte à goutte à une solution de H_2O_2 34%, (1 mole) dans 340 ml d'alcool tertibutylique à 80°, en présence d'1 g. d'anhydride sélénieux. La température est maintenue à 80° pendant toute la durée de l'addition et 1 h. et demie après la fin de celle-ci. La fin de réaction est marquée par la précipitation du sélénium rouge. On laisse 10 heures à température ambiante. Après filtration, l'azéotrope alcool-eau est chassé jusqu'à ce que la température de 85° soit atteinte. Le mélange restant, versé dans 250 ml d'éther, est neutralisé par une solution de soude à 20 %. La couche aqueuse est séparée et acidifiée en refroidissant par l'acide chlorhydrique. On extrait à l'éther, sèche et distille.

Acide cyclopentane carboxylique.

A partir de 98 g de cyclohexanone, on obtient 33 g d'acide cyclopentane carboxylique. Rdt. 30%

$$Eb_{20} = 112^\circ$$

Acide cyclobutane carboxylique.

A partir de 84 g. de cyclopentanone, on obtient 19 g. d'acide cyclobutane carboxylique. Rdt. 19%

$$Eb_{20} = 98 - 100^\circ$$

CHLORURES D'ACIDE

0,3 mole d'acide diluée dans l'éther anhydre est laissée en contact pendant 10 h. avec 0,45 mole de chlorure de thionyle, puis chauffée à reflux pendant 2 h. L'éther et l'excès de chlorure de thionyle étant chassés, on distille.

Chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique

A partir de 29 g. d'acide, on obtient 24 g. de chlorure. Rdt. 80%

$$Eb_{760} = 114^{\circ}$$

Chlorure de l'acide cyclobutane carboxylique

A partir de 34 g. d'acide, on obtient 30 g. de chlorure. Rdt 70%

$$Eb_{20} = 56^{\circ}$$

Chlorure de l'acide cyclopentane carboxylique

A partir de 33 g. d'acide, on obtient 31 g. de chlorure. Rdt. 80%

$$Eb_{20} = 68^{\circ}$$

Chlorure de l'acide cyclohexane carboxylique

A partir de 38 g. d'acide, on obtient 35 g. de chlorure. Rdt 80%

$$Eb_{20} = 80^{\circ}$$

PREPARATION DES β DICETONES

Dans un tricol, on place un mélange de 0,15 mole d'énamine de 0,16 mole de triéthylamine et de 200 ml de chloroforme (sans thiophène). On ajoute alors goutte à goutte à ce mélange maintenu à 0° pendant environ une demi-heure une solution de 0,155 mole de chlorure d'acide dilué dans 60 ml de chloroforme.

L'addition terminée, laisser pendant une nuit à la température ambiante. 20 ml d'acide chlorhydrique concentré et 50 ml d'eau sont alors additionnés au milieu réactionnel et on chauffe à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement et décantation, la phase chloroformée est extraite 5 à 7 fois avec 100 et 150 ml d'eau jusqu'à ce que l'eau de lavage atteigne $\text{pH} = 5 - 6$. Les extraits solubles dans l'eau sont neutralisés avec de la soude N/10 autour de $\text{pH} = 6$ et épuisé 4 fois avec du chloroforme. On sèche sur SO_4Na_2 la phase organique. On chasse le solvant et le produit est distillé sous vide.

Phényl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XL)

Par action de 11,5 g de chlorure de benzoyle sur 11,5 g de morpholino-3 pentène-2 (XXI), 11 g de cette β dicé-
tone sont obtenus .

Rdt. : 80%

$$\text{Eb}_{30} = 81^\circ - 87^\circ$$

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$:	Calc. %	C 75,79	H 7,36
	Tr	74,92	7,55

Phényl-1 méthyl-2 butanedione-1,3 (XLI)

Par action de 11,5 g de chlorure de benzoyle sur 11,5 g d'énamine de la méthyléthylcétone (XXXIII), 9,5 g de

cette β dicétone sont obtenues. Rdt: 75 %

$Eb_{30} = 165^\circ$ - Litt. (136) $Eb_{11} = 130^\circ - 134^\circ$

Analyse : $C_{11}H_{12}O_2$: Calc. % C 75 H 6,81
Tr. 74,69 6,96

Méthyl-3 hexanedione-2,4 (XLII)

Par action de 23,25 g de morpholino-3 pentène-2 (XXI) sur 12,60 g de chlorure d'acétyl, on obtient 7,7 g de cette β dicétone. Rdt: 40 %

$Eb_{18} = 84^\circ$ - Litt. (137) $Eb_{760} = 182 - 183^\circ$

Analyse : $C_7H_{12}O_2$: Calc. % C 65,52 H 9,37
Tr. 64,84 9,41

Méthyl-4 heptanedione-3,5 (XLIV)

Par action de 23,25 g. de morpholino-3 pentène-2 (XXI) sur 14,80 g de chlorure de propionyle, 11,4 g. de cette β dicétone sont obtenus. Rdt : 55 %

$Eb_{18} = 98^\circ$ - Litt. (138) $Eb_{736} = 187^\circ$

Analyse : $C_8H_{14}O_2$: Calc. % C 67,60 H 9,86
67,58 9,87

Méthyl-3 pentanedione-2,4 (XLIII)

Par action de 21,2 g de morpholino-énamine de la méthyléthylcétone (XXXIII) et de 12,6 g de chlorure d'acétyl, 9,6 g de cette β dicétone sont obtenus. Rdt: 40%

$Eb_{18} = 72^\circ$ - Litt. (137) $Eb_{35} = 90^\circ$

Analyse : $C_6H_{10}O_2$: Cal. % C 63,15 H 9,80
Tr. 63,66 8,82

Cyclopropyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVI a)

A partir de 11,5gde morpholino-3 pentène-2 (XXI) et de 9 g de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique, on obtient 5,6 g. de β dicétone. Rdt. 50%

$$Eb_{20} = 117^{\circ}$$

Analyse : $C_9H_{14}O_2$	:	Calc. %	C	70,13	H	9,10
		Tr.		69,97		9,30

Cyclobutyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVI b)

Par action de 11,5gde morpholino-3 pentène (XXI) sur 9,5 g de chlorure de l'acide cyclobutane carboxylique, 5 g de cette dicétone sont obtenus . Rdt. 40 %

$$Eb_{30} = 137^{\circ}$$

Analyse : $C_{10}H_{16}O_2$	:	Calc. %	C	71,4	H	9,52
		Tr.		70,75		10,20

Cyclopentyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVI c)

Par action de 11,5gde morpholino-3 pentène (XXI) sur 10,6 g de chlorure de l'acide cyclopentane carboxylique, 6,2 g. de cette β dicétone sont obtenus. Rdt. 45 %

$$Eb_{20} = 133^{\circ}$$

Analyse : $C_{11}H_{18}O_2$	:	Calc. %	C	72,52	H	9,90
				71,94		10,06

Cyclohexyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVI d)

Par action de 11,5 g de morpholino-3 pentène (XXI) sur 11,75 g. de chlorure de l'acide cyclohexane carboxylique, 7,5 g. de cette β dicétone sont obtenus. Rdt. 50%

$$Eb_{20} = 145^{\circ}$$

Analyse : $C_{12}H_{20}O_2$	:	Calc. %	C	73,46	H	10,20
		Tr.		72,99		10,02

Cyclopropyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (XLV a)

A partir de 11,4 g de pyrrolidino-énamine de la cyclohexanone et de 8,2 g de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique, on obtient 8,9 g. de β dicétone. Rdt. 70%

$Eb_{18} = 138 - 140^\circ$
 Analyse : $C_{10}H_{14}O_2$: Calc. % C 72,28 H 8,43
 Tr. 71,55 8,78

Cyclobutyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (XLV b)

A 11,4 g d'énamine sont ajoutés 9,5g de chlorure de l'acide cyclobutane carboxylique, on obtient ainsi 10 g de cette β dicétone. Rdt. 70%

$Eb_{20} = 148^\circ$
 Analyse : $C_{11}H_{16}O_2$: Calc. % C 73,33 H 8,88
 Tr. 72,92 9,20

Cyclopentyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (XLV c)

11,4 g de pyrrolidino-énamine de la cyclohexanone et 10,6 g de chlorure de l'acide cyclopentane carboxylique, nous conduisent à 5,8 g de β dicétone. Rdt. 40%

$Eb_{0,3} = 109^\circ$
 Analyse : $C_{12}H_{18}O_2$: Calc. % C 74,20 H 9,27
 Tr. 73,61 9,62

Cyclohexyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (XLV d)

A partir de 22,5 g d'énamine et de 23,5 g. de chlorure de l'acide cyclohexane carboxylique, on obtient 12,4 g de cette β dicétone. Rdt. 35 %

$Eb_1 = 121^\circ$
 Analyse : $C_{13}H_{20}O_2$: Calc. % C 75 H 9,61
 Tr. 74,25 9,85

SYNTHESE DES γ CYCLOALKYL β CETOACETATES DE METHYLE

Suivant la technique de KIDD, ROBBINS et WALKER (60), on ajoute 0,15 mole d'acétylacétate d'éthyle à 0,2 mole d'éthylate de sodium en suspension dans du benzène anhydre. Après un chauffage d'une demi-heure, l'alcool et une partie du benzène sont chassés sous vide. 0,1 mole de chlorure d'acide dissous dans 50 ml de benzène sont ajoutées et le mélange est porté à reflux pendant une demi-heure. On acidifie avec 100 ml d'acide chlorhydrique 2 M. Après extraction à l'éther et lavage de celui-ci au bicarbonate à 10 % et à l'eau, on distille l'ester intermédiaire avec un rendement de 40 % environ.

Cet ester est ajouté à une solution méthanolique de méthylate de sodium (la masse de sodium utilisée est le dixième de la masse de l'ester mis en réaction). Le mélange est laissé à température ambiante pendant 16 h. et est alors acidifié par l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à pH 3,5 environ. On extrait à l'éther et distille.

γ cyclobutyl β cétoacétate de méthyle.

A partir de 20 g de chlorure d'acide cyclobutane carboxylique et de 25 g d'acétylacétate, on distille 18 g d'ester intermédiaire. $Eb_{17} = 137^\circ - 140^\circ$. Par hydrolyse au méthylate de sodium, on obtient 6 g de produit. $Eb_{30} = 124^\circ$

γ cyclopentyl β cétoacétate de méthyle

A partir de 18 g de chlorure d'acide cyclopentane carboxylique et 16,5 g d'acétylacétate d'éthyle, on distille 16 g

d'ester intermédiaire. $Eb_{20} = 101^\circ$. Par hydrolyse au méthylate de sodium, on obtient 7,5 g de produit. $Eb_{35} = 132 - 137^\circ$

γ cyclohexyl β cétoacétate de méthyle

A partir de 16 g de chlorure d'acide cyclohexane carboxylique et de 14 g d'acétylacétate d'éthyle, on distille 20 g d'ester intermédiaire. Par hydrolyse au méthylate de sodium, on obtient 10,5 g de produit.

$Eb_{30} = 159$ Litt. (60) $Eb_{0,7} = 108 - 110^\circ$

γ CYCLOPROPYL β CETOACETATE D'ETHYLE

Suivant la méthode de JACKMAN, BERGMAN et ARCHER (62) à une suspension agitée de 11,7 g d'amidure de sodium et de 75 ml d'éther anhydre refroidi, sont ajoutés 12,6 g d'acétylcyclopropane. Après un reflux de 30 minutes, on ajoute au mélange refroidi 35,4 g de carbonate d'éthyle goutte à goutte. Après un reflux de 2 heures, l'excès d'amidure est détruit avec de l'éthanol. La solution est versée sur 250 g. de glace et acidifiée. On extrait la couche aqueuse à l'éther, et la couche éthérée au bicarbonate, puis à l'eau. L'éther séché, on distille 13 g de produit.

$Eb_{15} = 107^\circ$

- CHAPITRE III -

PREPARATION DES PYRAZOLES

A une quantité donnée de β dicétone diluée cinq fois dans le méthanol, on ajoute lentement une quantité stoechiométrique d'hydrazine hydratée (98 - 99%), diluée comme précédemment dans le même solvant. Le mélange s'échauffe. Après avoir porté le mélange à reflux pendant 10 minutes, on chasse l'alcool et on reprend par l'éther. La couche éthérée est lavée à l'eau. La couche aqueuse est extraite à l'éther. On sèche sur sulfate. L'éther étant chassé sous vide, l'huile ainsi obtenue cristallise à 0°.

PREPARATION DES PICRATES

On dissout à chaud 400 mg d'acide picrique dans le minimum d'éthanol que l'on verse sur 400 g de pyrazole dissous lui aussi dans le minimum d'alcool. Le picrate précipite à froid.

Triméthyl-3,4,5 pyrazole (XLVII)

A partir de 8 g de méthyl-3 pentanedione-2,4 (XLIII), on obtient 5,3 g de triméthyl-3,4,5 pyrazole. (XLVII) Rdt. 70%.

F = 136° (eau-éthanol). Litt.(112) F = 138 - 139°

Analyse : $C_6H_{10}N_2$: Calc. % C 65,45 H 9,09
Tr. 65,31 9,13

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{alcool}} = 222 \text{ m}\mu - \log \epsilon = 3,73$

Spectre I.R. (CCl₄) : $\nu_{\text{N-H}} = 3478 \text{ cm}^{-1}$

Ethyl-3(5) diméthyl-4,5(3) pyrazole (XLVIII)

Par action de 6 g de méthyl-3 hexanedione-2,4 (XLII)
3,2 g. de pyrazole (XLVIII) sont obtenus. Rdt. 55%

F = 33° - 35° (éther de pétrole)

Analyse : $C_7H_{12}N_2$: Calc. % N 22,62
Tr. 22,77

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{alcoool max}}$ = 223 mμ - log ε = 3,72

Spectre I.R. (CCl₄) ν_{N-H} = 3475 cm⁻¹

Spectre R.M.N. : Méthyle en 4 : 8,19 τ (s)
Méthyle ou éthyle en 3 ou 5 : 7,48 τ (q) - 8,84 τ (t)
Méthyle en 3 ou 5 : 7,94 τ (s)

Ce produit a été aussi obtenu sous forme d'hydrate cristallisé
avec 1/2 H₂O. F = 37 - 38° - Litt. (137) = 40 - 41°

Analyse : $C_7H_{12}N_2 \cdot 1/2 H_2O$ Calc. % N 21,05
Tr. 21,07

Picrate : F = 110° (méthanol)

Analyse : $C_{13}H_{15}O_7N_5$ Calc. % N 19,81
Tr. 20,20

Diéthyl-3,5 méthyl-4 pyrazole (XLIX)

Avec 6 g de méthyl-4 heptanedione-3,5 (XLIV), on ob-
tient ainsi 4,6 g. de pyrazole (XLIX). Rdt. 80 %

F = 55° (éther de pétrole)

Analyse : $C_8H_{14}N_2$ Calc. % C 69,56 H 10,15
Tr. H 69,35 10,31

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{alcoool max}}$ = 224 mμ - log ε = 3,74

Spectre I.R. (CCl₄) ν_{N-H} = 3475 cm⁻¹

Spectre R.M.N. : Méthyle en 4 : 8,16 τ (s)

Ethyle en 3 ou 5 : 7,48 τ (q) - 8,85 τ (t)

Picrate : F = 141 - 142° (chloroforme)

Analyse : $C_{14}H_{17}O_7N_5$

Calc. % N 19,07
Tr. 18,98

Phényl-3 (5) diméthyl-4,5 (3) pyrazole (L)

A partir de 5 g. de phényl-1 méthyl-2 butanedione-1,3 (XLI), on obtient 2,1 g de pyrazole. Rdt. = 45 %

F = 100° (éther de pétrole de chloroforme)-Litt; (112)F=105°

Analyse : $C_{11}H_{12}N_2$

Calc. % N 16,27
Tr. 16,04

Spectre U.V. $\lambda_{\max}^{\text{alcool}} = 251 \text{ m}\mu - \log \epsilon = 4,12$

Spectre I.R. ($CHCl_3$) $\nu_{N-H} = 3455 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. : Méthyle en 3 ou 5 : 7,89 τ (s)

Méthyle en 4 : 7,89 τ (s)

Phényl-3 (5) éthyl-5 (3) méthyl-4 pyrazole (LI)

Par action de 8 g. de phényl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XL), 5,1 g. de pyrazole sont obtenus . Rdt. 65 %

F = 97 - 98° (éther de pétrole-chloroforme)

Analyse : $C_{12}H_{14}N_2$

: Calc. % N 15,05
Tr. 15,13

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{\text{alcool}} = 249 \text{ m}\mu - \log \epsilon = 4,12$

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{N-H} = 3470 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. : Ethyle en 3 ou 5 : 7,64 τ (q) - 8,97 τ (t)

Méthyle en 4 : 8,04 τ

Picrate : F = 141 - 142° (méthanol)

Analyse : $C_{18}H_{17}O_7N_5$	Calc. % N	16,86
	Tr.	16,63

Cyclopropyl-5 (3) méthyl-4 éthyl-3 (5) pyrazole (LII a)

A partir de 5 g. de cyclopropyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVIa) on obtient 1,5 g de pyrazole. Rdt. 30%

F = 50 - 52° (éther de pétrole) - Eb₄₀ = 157°

Analyse : $C_9H_{14}N_2$	Calc. % N	18,66
	Tr.	18,99

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{alcool}} = 227 \text{ m}\mu$ - log $\epsilon = 3,80$

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{N-H} = 3475 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. : Ethyle en 3 ou 5 : 7,52 τ (q)-8,86 τ (t)
Méthyle en 4 : 8,07 τ (s)

Picrate : F = 106 - 108° (éthanol)

Analyse : $C_{15}H_{17}O_7N_5$	Calc. % N	18,45
	Tr.	18,83

Cyclobutyl-3 (5) méthyl-4 éthyl-5 (3) pyrazole (LII b)

Avec 5 g. de cyclobutyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVIb) 2g. de pyrazole sont obtenus. Rdt. = 40 %

F = 72° - 73° (éther de pétrole)

Analyse : $C_{10}H_{16}N_2$	Calc. % N	17,08
	Tr.	17,49

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{alcool}} = 226 \text{ m}\mu$ log $\epsilon = 3,80$

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{N-H} = 3475 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. : Ethyle en 3 ou 5 : 7,50 τ (q) - 8,84 τ (t)
 Méthyle en 4 : 8,17 τ (s)

Cyclopentyl-3 (5) méthyl-4 éthyl-5 (3) pyrazole (LIIc)

5 g. de cyclopentyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 donnent 2,6 g de pyrazole. Rdt. 55 %

F = 60 - 61° (éther de pétrole)

Analyse : $C_{11}H_{18}N_2$ Calc. % N 15,73
 Tr. 15,72

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{\text{alcool}} = 225 \text{ m}\mu$ - $\log \mathcal{E} = 3,70$

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{N-H} = 3475 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. : Ethyle en 3 ou 5 : 7,36 τ (q) - 8,75 τ (t)
 Méthyle en 4 : 8 τ (s)

Picrate : F = 155 - 157° (méthanol)

Analyse : $C_{17}H_{21}O_7N_5$ Calc. % N : 17,19
 Tr. 17,30

Cyclohexyl-3 (5) méthyl-4 éthyl-5 (3) pyrazole (LIIId)

A partir de 5 g du cyclohexyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVIId), 2,2 g. de pyrazole (LII d) sont obtenus.
 Rdt. 45 %

F = 77° - 79°

Analyse : $C_{12}H_{20}N_2$ Calc. % N 14,53
 Tr. 14,66

Spectre U.V. $\lambda_{\max}^{\text{alcool}} = 224 \text{ m}\mu$ - $\log \mathcal{E} = 3,76$

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{N-H} = 3475 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. : Ethyle en 3 ou 5 : 7,46 τ (q) - 8,82 τ (t)
Méthyle en 4 : 8,08 τ (s)

Cyclopropyl-5 (3) tétraméthylène-3 (5),4 pyrazole (LIII a)

A partir de 3 g. de cyclopropyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (XLV a), on obtient 1,8 g. de pyrazole (LIII a). Rdt 60%

F = 66 - 67° (éther de pétrole)

Analyse : $C_{10}H_{14}N_2$ Calc. % N 17,28
Tr. 17,27

Spectre U.V. $\lambda_{\text{alcool max}}$ = 228,5 $m\mu$ - $\log \epsilon = 3,82$

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{N-H} = 3475 \text{ cm}^{-1}$

Picrate : F = 173° (méthanol-chloroforme)

Analyse : $C_{16}H_{17}O_7N_5$ Calc. % N 17,90
Tr. 17,86

Cyclobutyl-5 (3) tétraméthylène-3(5),4 pyrazole (LIII b).

6 g. de cyclobutyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (XLV b) nous conduisent à 3,2 g. de ce pyrazole (L III b)
Rdt. 55 %

F = 76 - 78° (éther - éther de pétrole)

Analyse : $C_{11}H_{16}N_2$ Calc. % N 15,90
Tr. 15,81

Spectre U.V. $\lambda_{\text{alcool max}}$ = 227,5 $m\mu$ - $\log \epsilon = 3,83$

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{N-H} = 3473 \text{ cm}^{-1}$

Picrate : F = 192° (éthanol-chloroforme)

Analyse : $C_{17}H_{19}O_7N_5$ Calc. % N 17,28
Tr. 17,00

Cyclopentyl-5 (3) tétraméthylène-3(5),4 pyrazole (LIII c)

8 g . de cyclopentyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (XLV c) donnent 5 g du pyrazole correspondant (LIII c). Rdt. 62%

F = 101 - 102° (éther - éther de pétrole)

Analyse : $C_{12}H_{18}N_2$	Calc. % N 14,73
	Tr. 14,89

Spectre U.V. $\lambda_{\text{alcool max}}$ = 227 m μ - log $\mathcal{E}$ = 3,78

Spectre I.R. (CCl₄) $\nu_{\text{N-H}}$ = 3472 cm⁻¹

Picrate F = 150° (éthanol)

Analyse : $C_{18}H_{21}O_7N_5$	Calc. % N 16,70
	Tr. 16,84

Cyclohexyl-5(3) tétraméthylène-3(5),4 pyrazole (LIII d)

A partir de 2 g. de cyclohexyl-(cyclohexanone-2') cétone (XLV d), on obtient 0,8 g de pyrazole (LIIId). Rdt. 40%

F = 113° - 114° (éther, éther de pétrole)

Analyse : $C_{13}H_{20}N_2$	Calc. % N 13,72
	Tr. 13,76

Spectre U.V. $\lambda_{\text{alcool max}}$ = 227 m μ - log $\mathcal{E}$ = 3,85

Spectre I.R. (CCl₄) $\nu_{\text{N-H}}$ = 3475 cm⁻¹

Picrate : F = 160 - 161° (méthanol)

Analyse : $C_{19}H_{23}O_7N_5$	Calc. % N 16,17
	16,40

- CHAPITRE IV -

La préparation des DNPP peut se faire suivant deux méthodes :

- par action directe de la DNPH sur les β dicétones (méthode A),
- par action du FDNB sur le pyrazole (méthode B).

Dans chaque cas, la présence d'un seul isomère ou du mélange des deux a été contrôlée par chromatographie sur plaque.

METHODE A

Dans 200 ml. d'éthanol additionné de 60 gouttes d'acide chlorhydrique, on a dissout 2 g. de DNPH. Cette solution tiède est versée sur 2 g. de β dicétone. La DNPP précipite lentement à froid.

METHODE B

A 1 g. de FDNB dissous dans 25 ml d'éthanol, on ajoute 1 g. de pyrazole dilué dans le même solvant. On porte à ébullition 10 minutes, on chasse l'alcool et on laisse cristalliser à froid.

Ethyl-3 méthyl-4 phényl-5 DNPP (LV)

Avec 2 g. de phényl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XL), on obtient 1,5 g. du dérivé (LV) par la méthode A.
Rdt. 80 %

F = 131° (éthanol)

Analyse : $C_{18}H_{16}O_4N_4$ Calc. N 15,90
Tr. 15,86

Par la méthode B, à partir d'1 g. d'éthyl-3(5) méthyl-4 phényl-5(3) pyrazole (LI), 1,2 g. de ce même dérivé (LV) est obtenu.
Rdt. 62 %

Analyse : $C_{18}H_{16}O_4N_4$ Calc. % N 15,90
Tr. 15,90

Epreuve du mélange. F = 131°. Mêmes spectres U.V. et R.M.N.

Spectre UV $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}} = 331 \text{ m}\mu$ - $\log \mathcal{E} = 3,91$

Spectre R.M.N. : éthyle en 3 : 7,57 τ (q) - 8,76 τ (t)
méthyle en 4 : 8,23 τ (s)

Diéthyl-3,5 méthyl-4 DNPP (LVIII)

Par la méthode A, à partir de 1,5 g de méthyl-4 heptanedione-3,5 (XLIV), 2,5gde cette DNPP sont préparés.
Rdt. 78 %

F = 92 - 93° (éthanol)

Analyse $C_{14}H_{16}O_4N_4$ Calc. % N 18,42
Tr. 18,56

Même composé obtenu par la méthode B avec un rendement de 80 % à partir de 1 g. de diéthyl-3,5 méthyl-4 pyrazole (XLIX).
Epreuve du mélange .

F = 91 - 92°

Analyse : $C_{14}H_{16}O_4N_4$ Calc. % : N 18,42
Tr. 18,37

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 333 \text{ m}\mu$ - $\log \mathcal{E} = 3,79$

Spectre R.M.N. : Ethyle en 3 : 7,57 τ (q) - 8,79 τ (t)
Méthyle en 4 : 8,25 τ (s)

Ethyle en 5 : 7,74 τ (q) - 9,17 τ (t)

Diméthyl-4,5 éthyl-3 DNPP (LVII 3)

Par la méthode B, à partir de 1 g. de diméthyl-3,4 éthyl-5(3) pyrazole, on obtient 1,15 g de ce dérivé (LVII 3).

Rdt. 50 %

F = 121° (Méthanol)

Analyse : $C_{13}H_{14}O_4N_4$

Calc. % : N 19,31

Tr. 19,36

Spectre U.V.: $\lambda_{\max}^{EtOH} = 333 \text{ m}\mu$ - $\log \mathcal{E} = 3,84$

Spectre R.M.N.

Ethyle en 3 : 7,57 τ (q) - 8,81 τ (t)

Méthyle en 4 : 8,32 τ (s)

Méthyle en 5 : 8,32 τ (s)

Diméthyl-3,4 éthyl-5 DNPP (LVII5)

Avec 3 g. de la méthyl-3 hexanedione-2,4 (XLII), suivant la méthode A, on obtient 2,5 g. de mélange des deux isomères (LVII 5) et (LVII 3) comme le montre le spectre R.M.N.

Rdt. 36 %

Par recristallisation fractionnée dans l'éthanol-méthanol, on sépare les deux isomères, (LVII 5) étant largement prepondérant (F = 110° - 111°). Epreuve du mélange avec le précédent pour le deuxième isomère.

Analyse : $C_{13}H_{14}O_4N_4$

Calc. % N 19,31

Tr. 19,18

Spectre U.V.: $\lambda_{\max}^{EtOH} = 328 \text{ m}\mu$ - $\log \mathcal{E} = 3,80$

Spectre R.M.N. : méthyle en 3 : 7,98 τ (s)
méthyle en 4 : 8,30 τ (s)
éthyle en 5 : 7,74 τ (q) - 9,17 τ (t)

Ethyl-3 méthyl-4 cyclopropyl-5 DNPP (LIXa₅)

1,6 g de (LIXa₅) sont obtenus à partir de 2 g. de cyclopropyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVIa) par la méthode A.

$$F = 100 \text{ cm} \cdot 101^\circ \text{ (éthanol)}$$

Analyse : $C_{15}H_{16}O_4N_4$: Calc. % N 17,72
Tr. 17,41

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 338 m μ $\epsilon = \log E = 3,94$

Spectre R.M.N. : éthyle en 3 : 7,57 (q) - 8,78 (t)
méthyle en 4 : 8,21 (s)
cyclopropyle en 5 : 9,58 (m) - 9,78 (m)

Cyclopropyl-3 méthyl-4 éthyl-5 DNPP (LIXa 3)

Par la méthode B, on obtient 0,95 g de cet isomère (LIXa 3), en partant de 1 g de cyclopropyl-3(5) méthyl-4 éthyl-5 (3) pyrazole (LIIa). Rdt. 45 %

$$F = 104 - 105^\circ \text{ (éthanol)}$$

Analyse :	$C_{15}H_{16}O_4N_4$	Calc. % N	17,72
		Tr.	17,93

Spectre U.V. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 345 \text{ m}\mu$ $-\log \epsilon = 3,85$

Spectre R.M.N. :

Cyclopropyle	en 3	: 9,02 τ (m)	- 9,29 τ (m)
méthyle	en 4	: 8,14 τ (s)	
éthyle	en 5	: 7,73 τ (q)	- 9,15 τ (t)

Cyclobutyl-3 méthyl-⁴ éthyl-⁵ DNPP (LIXb3)

Obtenu par la méthode B, à partir de 1 g. de cyclobutyl-3(5) méthyl-4 éthyl-5(3) pyrazole (LII b). Rdt. 40 %

$$F = 77 - 78^\circ \text{ (éthanol)}$$

Analyse : $C_{16}H_{18}O_4N_4$:

Calc. % : C 58,17 H 5,49

Tr. : 57,92 5,53

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{EtOH} = 340 \text{ m}\mu$ - $\log \epsilon = 3,76$ Spectre R.M.N. : Méthyle en 4 : 8,24 τ (s)Ethyle en 5 : 7,73 τ (q) - 9,15 τ (t)

L'action de la DNPH sur la cyclobutyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVI b) conduit à une huile qui est un mélange des 2 isomères (LIXb 3) et (LIXb 5) comme l'a montré son spectre R.M.N., mais que nous ne sommes pas arrivés à séparer

Ethyl-3 méthyl-4 cyclopentyl-5 DNPP (LIXc5)

Par la méthode A, 1 g de cyclopentyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVIc) donnent 1 g. de ce composé (LIXc5)
Rdt. 50 %

F = 124° (éthanol)

Analyse : $C_{17}H_{20}O_4N_4$:Calc. % : N 16,27
Tr. 16,24Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{EtOH} = 325 \text{ m}\mu$ - $\log \epsilon = 3,76$ Spectre R.M.N. : éthyle en 3 : 7,57 τ (q) - 8,76 τ (t)
méthyle en 4 : 8,16 τ (s)

L'action du FDNB sur l'éthyl-3 (5) méthyl-4 cyclopentyl-5(3) pyrazole (LIIfc) suivant la méthode B, après plusieurs essais et en modifiant les conditions expérimentales, n'a conduit qu'à des goudrons.

Ethyl-3 méthyl-4 cyclohexyl-5 DNPP (LIXd3)

Suivant la méthode A, 2 g. de cyclohexyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 (XLVIId) conduisent à 2,2 g. de ce dérivé. Rdt. 62 %

F = 118° (éthanol)

Analyse : $C_{18}H_{22}O_4N_4$: Calc. % : C 60,32 H 6,19
Tr. 60,20 6,32

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{EtOH} = 326 \text{ m}\mu$ - $\log \epsilon = 3,76$

Spectre R.M.N. : éthyle en 3 = 7,55 τ (q) - 8,77 τ (t)
méthyle en 4 = 8,08 τ (s)

Cyclohexyl-3 méthyl-4 éthyl-5 DNPP (LIXd5)

1 g. est obtenu à partir de 1,4 g de cyclohexyl-3(5)
méthyl-4 éthyl-5(3) pyrazole (LIId) par la méthode B. Rdt. 75 %

F = 115 - 116° (éthanol)

Analyse : $C_{18}H_{22}O_4N_4$: Calc. % : C 60,32 H 6,19
Tr. 60,32 6,38

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{EtOH} = 339 \text{ m}\mu$ - $\log \epsilon = 3,76$

Spectre R.M.N. : Méthyle en 4 : 8,17 τ (s)
Ethyle en 5 : 7,75 τ (q) - 9,17 τ (t)

Cyclopropyl-5 tétraméthylène-3,4 DNPP (LXa5)

2 g. de cyclopropyl-(cyclohexanone-2') yl cétone (LXVa)
donnent par la méthode A 3 g. de ce dérivé (LIIIIa). Rdt. 76 %

F = 123° (méthanol)

Analyse : $C_{16}H_{16}O_4N_4$: Calc. % N 17,07
Tr. 16,97

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{EtOH} = 333 \text{ m}\mu$ - $\log \epsilon = 3,90$

Cyclopropyl-3 tétraméthylène-4,5 DNPP (LXa3).

Par la méthode B, 0,6 g de cyclopropyl-3 (5) tétra-
méthylène-4,5 (3) pyrazole (LIIIIa) donne 0,8 g de ce dérivé (LXa3)
Rdt. 72 %

F = 157° - 158° (chloroforme)

Analyse :	$C_{16}H_{16}O_4N_4$	Calc. %	N 17,07
		Tr.	17,16

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{EtOH} = 353 \text{ m}\mu - \log \mathcal{E} = 3,70$

Cyclobutyl-3 tétraméthylène-4,5 DNPP (LXb3)

Par la méthode A, 2 g. de cyclobutyl-(cyclohexanone-2')yl cétone (XLVb) conduisent à 1,5 g. de cet isomère (LXb3). Rdt. 40 %

F = 146° (éthanol)

Analyse :	$C_{17}H_{18}O_4N_4$	Calc. %	N 16,37
		Tr.	16,53

Ce même dérivé est obtenu par la méthode B à partir de 0,6 g. de cyclobutyl -3(5) tétraméthylène-4,5 (3) pyrazole (LIIIfb) avec un rendement de 50 %.

Epreuve du mélange.

Analyse :	$C_{17}H_{18}O_4N_4$	Calc. %	N 16,37
		Tr.	16,45

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{EtOH} = 345 \text{ m}\mu - \log \mathcal{E} = 4$

Cyclopentyl-3 tétraméthylène-4,5 DNPP (LXc3)

Pour la méthode B, 0,5 g. de cyclopentyl-3(5) tétraméthylène-4,5 (3) pyrazole (LIIIfc) donne 0,62 g. de ce dérivé (LXc3) Rdt. 66 %

F = 166° (benzène)

Analyse :	$C_{18}H_{10}O_4N_4$	Calc. %	N 15,73
		Tr.	15,67

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{EtOH} = 345 \text{ m}\mu - \log \mathcal{E} = 4,08$

Cet isomère (LXc3) est aussi obtenu en faible proportion et séparé dans la méthode A.

Cyclopentyl-3 tétraméthylène-4,5 DNPP (LXc3) et cyclopentyl-5 tétraméthylène-3,4 DNPP (LXc5)

4 g. de cyclopentyl-(cyclohexanone-2') yl cétone, suivant la méthode A, conduisent à 3,75 g de mélange. Par recristallisation fractionnée (éthanol-méthanol), on sépare les 2 isomères.

Cyclopentyl-3 tétraméthylène-4,5 DNPP (LXc3) (30 %)

Epreuve du mélange avec le composé préparé précédemment.

F = 166° (éthanol)

Analyse : $C_{18}H_{20}O_4N_4$	Calc. %	N 15,73
	Tr.	15,63

Cyclopentyl-5 tétraméthylène-3,4 DNPP (LVc3) (70 %)

F = 148 - 149° (méthanol)

Analyse : $C_{18}H_{20}O_4N_4$	Calc. %	N 15,73
	Tr.	16,08

Spectre U.V. $\lambda_{\max}^{EtOH} = 322 \text{ m}\mu$ - $\log \mathcal{E} = 3,79$

Cyclohexyl-5 tétraméthylène-3,4 DNPP (LVd5)

A partir de 2 g. de cyclohexyl-(cyclohexanone-2') yl cétone, on obtient 2 g de ce dérivé par la méthode A. Rdt. 58 %

F = 169° (éthanol)

Analyse : $C_{19}H_{22}O_4N_4$	Calc. %	N 15,14
	Tr.	15,24

Spectre U.V. : $\lambda_{\max}^{EtOH} = 321 \text{ m}\mu$ - $\log \mathcal{E} = 3,86$

Cyclohexyl-3 tétraméthylène-4,5 DNPP (LVd3)

Par la méthode B, 0,45 g de ce dérivé (LVd3) est obtenu à partir de 0,3 g de cyclohexyl-3(5) tétraméthylène-4,5(3) pyrazole (LIIIId). Rdt. 82 %

F = 188 - 199° (éthanol-chloroforme)

Analyse :	$C_{19}H_{22}O_4N_4$	Calc. %	N 15,14
		Tr.	15,20

Spectre U.V.: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 343 \text{ m}\mu - \log \mathcal{E} = 3,97$

- o o o -

- CHAPITRE V -

PREPARATION DES Δ_2 PYRAZOLONES

Suivant la technique de RODIONOV et FEDOROVA (139) on ajoute à 0,2 mole de γ cycloalkyl β cétoester mélangée à 6,5 ml d'eau, une solution de 1,35 ml d'hydrazine dans 6,5 ml d'eau ; on chauffe à reflux 30 minutes. La pyrazolone précipite.

Cyclopropyl-3 pyrazolone-5 (LXIIIa)

A partir de 7,8 g de γ cyclopropyl β cétoacétate d'éthyle, on obtient 4,7 g. de pyrazolone (LXIIIa) Rdt. 75 %

F = 203° (éthanol)

Analyse : $C_6H_8ON_2$	Calc. % C 58,08	H 6,45
	Tr. 57,95	6,63

Cyclobutyl-3 pyrazolone-5 (LXIIIb)

7,8 g de γ cyclobutyl β cétoacétate de méthyle nous conduisent à 5 g. de pyrazolone (LXIIIb). Rdt. 70 %

F = 236° - 237° (méthanol)

Analyse : $C_7H_{10}ON_2$	Calc. % N 20,28
	Tr. 20,63

Cyclopentyl-3 pyrazolone-5 (LXIIIc)

Avec 8,5 g de γ cyclopentyl β acétate de méthyle on obtient 6 g de pyrazolone (LXIIIb) Rdt. 80 %

F = 244 - 245° (méthanol)

Analyse : $C_8H_{12}ON_2$	Calc. % N 18,42
	Tr. 18,65

Cyclohexyl-3 pyrazolone-5 (LXIIIId)

A partir de 9,2 g de γ cyclohexyl β cétoacétate de méthyle, nous obtenons 6,6 g de pyrazolone(LXIIIId) Rdt. 80 %

F = 247° - 248° (méthanol)

Analyse : $C_9H_{14}ON_2$	Calc. %	16,85
	Tr.	17,23

- o o o -

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1 - M. KUEHNE, S. WEAVER et P. FRANZ, J. org. Chem., 1964, 29, 1582
- 2 - R. FUSCO, G. BIANCHETTI et D. POCAR, Gazz. chim. ital., 1961, 91, 1233
- 3 - G. STORK, R. TERRELL et J. SZMUSZKOVICZ, J. amer. chem. Soc.,
1954, 76, 2029
- 4 - G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSKOVICZ et R. TERRELL,
J. amer. chem. Soc., 1963, 83, 207
- 5 - S. HUNIG et W. LENDLE, Chem. Ber., 1960, 93, 909 et 913
- 6 - S. HUNIG, E. BENZING et E. LUCKE, Chem. Ber., 1957, 90, 2833
et 1958, 91, 129
- 7 - B. EISTERT et R. WESSENDORF, Chem. Ber., 1961, 94, 2590
- 8 - L. BIRKOFER, S. KIM et H. ENGELS, Chem. Ber., 1962, 95, 1495
- 9 - M. KUEHNE, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 5400
- 10 - G. BERCHTOLD, J. org. Chem., 1961, 26, 3043
- 11 - D. CLEMENS et X. EMMONS, J. org. Chem., 1961, 26, 767
- 12 - S. HUNIG, K. KUBNER et E. BENZING, Chem. Ber., 1962, 95, 926
- 13 - R. FUSCO, G. BIANCHETTI et S. ROSSI, Gazz. chim. ital., 1961,
91, 825
- 14 - W. RIED et W. KAPPELER, Ann. Chem., 1964, 673, 132
- 15 - G. BIANCHETTI, D. POCAR et S. ROSSI, Gazz. chim. ital., 1963, 83, 255
- 16 - G. OPTIZ, H. MILDENBERGER et H. SUHR, Ann. Chem., 1961, 649, 47
- 17 - R. FUSCO, G. BIANCHETTI et D. POCAR, Gazz. chim. ital., 1961, 91, 933
- 18 - W. WILLIAMSON, Tetrahedron, 1958, 3, 314
- 19 - J. WEST, J. chem. Educ., 1963, 40, 194
- 20 - F. JOHNSON et A. WHITEHEAD, Tetrahedron Letters 1964, 3825
- 21 - R. FUSCO, G. BIANCHETTI et D. POCAR, Gazz. Chim. ital., 1961, 91, 849
- 22 - M. KUEHNE, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 1492
- 23 - G. STORK et G. BIRNBAUM, Tetrahedron Letters, 1961, 313
- 24 - M. JULIA, S. JULIA et C. JEANMART, C.R. Acad. Sci., 1960, 251, 249

- 25 - J. JOHNSON, M. HERR, J. BABCOCK, A. FONKEN, J. STAFFORD et HEYL, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 430
- 26 - M. KUEHNE, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 837
- 27 - S. DANISHEFSKY et M. FELDMAN, Tetrahedron Letters 1965, 1131
- 28 - V.C. PETRUS, F. PETRUS, et R. JACQUIER; Bull. Soc. chim., 1962, 1284
- 29 - V.C. PETRUS, F. PETRUS, et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1964, 13
- 30 - G. BIANCHETTI, P. CROCE et D. POCAR, Gazz. chim. ital., 1964, 94 606
- 31 - R. FUSCO, G. BIANCHETTI et D. POCAR, Gazz. chim. ital., 1962, 92 1040
- 32 - R. FUSCO, G. BIANCHETTI, D. POCAR et R. UGO, Chem. Ber., 1963, 96, 602
- 33 - N. LEONARD et D. LOCKE, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 437
- 34 - R. DULOU, E. ELKIK et A. VEILLARD, Bull. Soc. Chim., 1960, 967
- 35 - G. OPTIZ, H. HELLMANN et H. SHUBERT, Ann. Chem., 1959, 623, 112 et 117
- 36 - F. HEYL et M. HERR, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 1918
- 37 - H. METZGER, Tetrahedron Letters, 1964, 203
- 38 - S. MALINOWSKI, Thèse Montpellier 1962
- 39 - N. LEONARD et V. GASH, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 2781
- 40 - F. KOHLRAUSH et R. SEKA, Ber., 1936, 69, 729
- 41 - R. ADAMS et J. MAHAN, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 3073
- 42 - J. GOULDEN, J. chem. Soc. 1953, 997
- 43 - K. NAKANISHI, Infrared Absorption Spectroscopy, 1964
- 44 - B. EISTERT, W. REISS et H. WURLER, Ann. chem., 1961, 650, 133
- 45 - R. JACQUIER et G. MAURY, Résultats non publiés
- 46 - J. SZMUSZKOVICZ, Advances in Organic Chemistry, 1963, 4, 47
- 47 - S. HUNIG et E. LUCKE, Chem. Ber., 1959, 92, 652
- 48 - P. HICMOTT, Proc. Chem. Soc., 1964, 287
- 49 - V.C. PETRUS, F. PETRUS et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1964-1727
- 50 - V.C. PETRUS, F. PETRUS et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1965 (sous presse)
- 51 - G. PAYNE et C. SMITH, J. org. Chem. 1957, 22, 1680
- 52 - C. HAUSER, F. SWAMER et J. ADAMS, Organic Reactions, 1954, 8, 59
- 53 - M. LAMANT, Bull. Soc. chim. 1958, 1322

- 54 - M. LAMANT, O. RIOBE et F. BUSSIERE, Bull.Soc. Chim., 1963, 2895 et C.R. Acad. Sci., 1963, 256, 4026
- 55 - B. LINN et C. HAUSER, J. amer.chem.Soc., 1956,78, 6066
- 56 - J.SPARGUE, L. BECKHAM et H. ADKINS, J. amer.chem.Soc., 1934, 56, 2665
- 57 - S.YOFFE, E.POPOV, K.VATZURO, E.TULIKOVA et M.KABACHNIK, Tétrahedron 1962, 18, 923
- 58 - J. BLOOMFIELD, J. org. Chem. 1962,27, 2742
- 59 - F. COREY et M. CHAYKOVSKY, J. amer. chem.Soc. 1962, 84, 866
- 60 - D. KIDD, P. ROBINS et J. WALKER, J. chem.Soc., 1953,3244
- 61 - D. BRESLOW, E. BAUMGARTEN et HAUSER, J. amer.chem.Soc. 1944,66,1286
- 62 - M. JACKMAN, A. BERGMAN et S. ARCHER,J. amer.chem.Soc., 1948,70,497
- 63 - K. MEYER, Ber., 1912, 45, 2843 et 1914, 47, 826
- 64 - B. EISTERT et W.REISS, Chem. Ber., 1954, 87, 92 et 108
- 65 - J. ROBERTS, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, p. 71
- 66 - H. JARRET, M. SADLER et J. SCHOOLERY, J. Chem.Phys., 1953,21,2092
- 67 - L. REEVES, Canad.J. Chem., 1957, 35 ,1351 ; 1958, 36, 793
- 68 - C. GIESSNER-PRETTRE, C.R. Acad.Sci., 1960, 250, 2547
- 69 - a) S. FORSEN et NILSON, Acta. chem. Scand., 1960, 14, 1333
 b) S. FORSEN et NILSON, Ark. Kemi, 1961, 17, 523
 c) S. FORSEN, M. NILSON et C. WACHTMEISTER, Acta Chem.Scand. 1962 16, 583
 d) S. FORSEN, Ark. Kemi, 1963, 20, 1
- 70 - J. BURDETT et M. ROGERS, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 2105
- 71 - H. HOUSE et W. CANNON, J. org. Chem., 1958, 23, 879
- 72 - S. ANANCHENKO, I. BEREZIN et I. TORGOV, Bull. Acad. Sci., USSR, Div. chem. Sci., 1960, 1664 (trad. 1525)
- 73 - R. CAMPBELL et W. HARMER, J. org. Chem. 1963, 28, 379
- 74 - R. CAMPBELL et H.GILON, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 5426
- 75 - R. RASMUSSEN, D. TUNNICLIFF et R. BRATTAIN, J. amer.chem.Soc. 1949, 71, 1068
- 76 - L. BELLAMY et L. BEECHER,/ J. chem. Soc., 1954, 4487
- 77 - H. YAO, J. org. Chem., 1964, 29, 2959

- 78 - C. DUVAL, R. FREYMANN et J. LECOMTE, Bull. Soc. chim., 1952, 106
- 79 - J. GROVES et H. WILLIS, J. chem. Soc., 1951, 877
- 80 - R. LUTZ et C. DIEN, J. org. Chem., 1956, 21, 551
- 81 - M. LEONARD, H. GUTOWSKY, W. MIDDLETON et E. PETERSEN, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 4070
- 82 - M. KABACHNIK, S. IOFFE, E. POPOV et K. VATSURO, Tetrahedron, 1961 12, 78
- 83 - K. KOHLRAUSH et A. PONGRATZ, J. Physik. Chem. 1934, B27, 176
- 84 - R. RASMUSSEN et R. BRATTAIN, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1073
- 85 - A. BALASUBRAMANIAN, C. RAO et T. KASTURI, Spectrochim. Acta 1962, 18, 1337
- 86 - M. KABACHNIK et S. IOFFE, Bull. Acad. Sci. USSR, Div. chem. Sci., 1963, 339 (trad. 307)
- 87 - A. KATRITZKY - Physical Methods in Heterocyclic Chemistry-London 1963, 1 et 2
- 88 - A. ALBERT - Heterocyclic Chemistry - London 1959, 199
- 89 - KNORR, Ann. Chem., 1894, 279, 188
- 90 - E. JANECKE, Ber., 1899, 32, 1905
- 91 - L. PAULING, The nature of chemical bond- New-York, 1960, 566
- 92 - a) W. HUCKEL et N. JAHNENTZ, Ber., 1942, 75, 1483
b) W. HUCKEL, Ber., 1944, 77, 810
- 93 - a) L. HUNTER, J. chem. Soc., 1945, 806
b) H. HAYES et L. HUNTER, J. chem. Soc., 1941, 3
c) L. HUNTER et N. REYNOLDS, J. chem. Soc., 1950, 2857
- 94 - T. JACOBS, in ELDERFIELD "Heterocyclic Compounds", WILEY, 1957, 5, 45
- 95 - N. WHITE et M. KILPATRICK, J. phys. Chem., 1955, 59, 1044
- 96 - EHRLICH, Acta crystallogr., 1960, 13, 946
- 97 - I. FINAR et E. MOONEY, Spectrochim. Acta., 1964, 20, 1269
- 98 - D. ANDERSON, J. DUNCAN et F. ROSSOTTI, J. chem. Soc., 1961, 140 et 4201
- 99 - H. ZIMMERMANN, Angew. Chem., 1964, 157

- 100 - N. ZOOP et H. ZIMMERMANN, Ber. Bunsen Phys. Chem., 1962, 66, 440
- 101 - K. AUWERS, Ann. Chem., 1933, 508, 51
- 102 - J. WIBAUT et J. BOON, Helv. chem. Acta, 1961, 44, 1171
- 103 - D. MOORE et A. WHITTAKER, J. amer. chem. Soc. 1960, 82, 5007
- 104 - J. MOORE et C. HABRAKEN, J. amer. chem. Soc. 1964, 86, 1456
- 105 - J. ELGUERO, J.L. IMBACH et R. JACQUIER, J. Chim. phys., 1965, 62, 643
- 106 - M. COLA et A. PEROTTI, Gazz. chim. ital., 1964, 94, 1268
- 107 - J. ELGUERO et R. JACQUIER, résultats non publiés.
- 108 - E. BRAUDE, Annu. Rep. Progr. chem., 1945, 42, 105
- 109 - I. GRANDBERG, J. gen. Chem., (URSS), 1963, 33, 511
- 110 - D. NOYCE, E. RYDER et B. WALKER, J. org. Chem., 1955, 20, 1681
- 111 - D. DALMONTE-CASINI, A. MANGINI et R. PASSERINI, Gazz. chim. ital., 1956, 86, 797
- 112 - J. ELGUERO, Thèse Montpellier, 1961.
- 113 - R. JACQUIER et G. MAURY, résultats non publiés.
- 114 - J. CHARETTE et P. TEYSSIE, Spectrochim. Acta, 1959, 15, 70
- 115 - G. ZERBI et C. ALBERTI, Spectrochim. Acta, 1962, 18, 407 et 1963, 19, 1261
- 116 - C. RONDESTVEDT et P. CHANG, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 6532
- 117 - S. CALIFANO, F. PIACENTI et G. STERONI, Spectrochim. Acta, 1959 15, 86
- 118 - J.L. IMBACH, Thèse Montpellier, 1964
- 119 - J. CAVANAUGH et B. DAILEY, J. chem. Phys., 1961, 34, 1094
- 120 - E. GONZALEZ, Thèse Montpellier, 1965
- 121 - J. SAUER et R. HUISGEN, Angew. chem., 1960, 72, 294
- 122 - S. ROSS, Progress in Physical Organic Chemistry, 1963, 1, 31
- 123 - R. JACQUIER et G. MAURY, C.R. Acad. Sci., 1963, 257, 2500
- 124 - a) J. ELGUERO et R. JACQUIER, Résultats non publiés.
b) B. LYNCH et Y. HUNG, Canad. J. Chem., 1964, 42, 1605
- 125 - L. BARDOU - Thèse Montpellier 1961
- 126 - C. MURATELLE, Thèse Montpellier 1964
- 127 - N. KROMOV-BORISOV, J. gen. Chem. (URSS) 1955, 25, 123

- 128 - WAHL et MEYER, Bull. Soc. chim., 1908, 3, (4), 957
- 129 - R. JACQUIER et F. PETRUS, Résultats sous presse
- 130 - A. WEISSBERGER - The Chemistry of Heterocyclic compounds
pyrazolones et pyrazolidones and derivatives p. 165, 167, 168
- 131 - G. GUIRAUD, Thèse Montpellier, 1962
- 132 - S. REFN, Spectrochim. Acta, 1961, 17, 40
- 133 - R. HUTTEL, E. WAGNER et B. SICKENBERGER, Ann.Chem., 1957, 607, 109
- 134 - P. GAGNON, J. BOIVIN et R. PAQUIN, Canad.J. chem., 1953, 31, 1025
- 135 - G. TARRAGO, Thèse Montpellier, 1965
- 136 - G. WEYGAND, Ber., 1928, 61, 687
- 137 - C. ALBERTI et C. BERBI, Il Farmaco Edizione Scientifica 1961,
17, 527
- 138 - G. MORGAN, H. DREW et C. PORTER, Ber., 1925, 58, 333
- 139 - V. RODIONOV et A. FEDOROVA, Bull Acac. Sci. USSR, Div.chem.
Sci., 1952, 917

CONCLUSION

- C O N C L U S I O N -

Dans ce travail qui avait pour but la synthèse et la caractérisation de pyrazoles trisubstitués, l'étude des composés intermédiaires s'est révélée intéressante.

Ainsi, l'obtention et la structure d'énamines de cétones aliphatiques ont été discutées dans une première partie de notre travail. Malgré leur instabilité, nous avons pu montrer de façon certaine pour les énamines de cétones aliphatiques non symétriques (méthyléthylcétone et méthylisopropylcétone) l'existence du mélange des 2 isomères possibles par I.R. et R.M.N., tandis que dans les réactions chimiques, le réactif utilisé, ayant une influence sur l'échange prototropique, ne laisse apparaître qu'une seule forme. Mais la fragilité de ces énamines empêche une étude plus poussée en fonction du pH et de la température, et si la possibilité d'un équilibre prototropique n'est pas à rejeter, il n'a pas été démontré.

Dans une deuxième partie, nous avons généralisé la réaction de STORK, d'une part, en l'appliquant aux énamines de cétones aliphatiques et d'autre part, en utilisant les chlorures d'acides cycloalkyle carboxyliques. L'action du chlorure d'acétyle, de propionyle et de benzoyle sur les morpholino-énamines de la diéthylcétone et de la méthyléthylcétone nous a conduit avec des rendements variables à des β dicétones de forme, $R - CO - \underset{\substack{| \\ CH_3}}{CH} - CO - R'$, déjà décrites dans la littérature.

Celles des chlorures d'acides cycloalkyle carboxyliques sur les morpholino-énamines de la diéthylcétone et de la cyclohexanone a permis l'obtention respectivement de cycloalkyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 et des cycloalkyl-(cyclohexanone-2') yl cétones.

L'étude des équilibres céto-énoliques des 2 séries de β dicétones nouvellement synthétisées est réalisée par spectrophotométrie I.R. et U.V., par comparaison avec celui des γ cycloalkyl β cétoacétates. Il en résulte un équilibre céto-énol-cis-trans pour la première série, très en faveur de la forme dicétonique avec une très faible quantité d'énol-trans tandis que l'équilibre céto-énol-cis-trans de la deuxième série donne une prédominance très marquée de la forme énolique en milieu concentré, l'équilibre se déplaçant vers la forme dicétonique par dilution, par suite de la disparition de la forme énol-trans. La forme énol-cis est seule présente dans l'équilibre céto-ester-énol des γ cycloalkyl β cétoacétates.

Dans le troisième chapitre, nous décrivons plusieurs séries de pyrazoles trisubstitués, en particulier les cycloalkyl-3 (5), méthyl-4, éthyl-5 (3) pyrazoles et les tétraméthylène-3 (5), 4 cycloalkyl-5 (3) pyrazoles. Leur spectre U.V. montre que l'introduction d'une substitution cycloalkyle en 3 (5) donne un effet du même ordre que celui d'un groupement alkyle.

L'examen des spectres I.R. a permis une caractérisation de ces produits par les vibrations caractéristiques du cycle pyrazolique. Après étude des spectres R.M.N., il nous a été possible de déterminer les glissements chimiques des protons des méthyle en 3 (5), éthyle en 3 (5), méthyle en 4 des pyrazoles trisubstitués. La détermination des pK rend compte de l'effet inductif et de l'encombrement stérique des groupements cycloalkyle.

Dans le quatrième chapitre, nous avons étudié les D.N.P. de pyrazoles trisubstitués.

Une première voie d'accès, l'action directe de la DNPH sur la dicétone a permis une discussion intéressante sur la réactivité

des carbonyles par rapport à ce réactif. Après avoir noté la désactivation du groupement carbonyle conjugué au phényle, nous avons pu remarquer en général celle du carbonyle en α du groupement cycloalkyle dans les cycloalkyl-1 méthyl-2 pentanedione-1,3 et la réactivité accrue du carbonyle nucléaire dans les cycloalkyl-(cyclohexanone-2') yl cétones, les dérivés cycloalkylés en 5 étant seuls synthétisés par cette méthode (exception pour le radical cyclobutyle). L'effet d'encombrement stérique paraît jouer un rôle important, le carbonyle réagissant préférentiellement étant voisin du radical le moins encombré. A une exception près, les dérivés cycloalkylés en 3 sont obtenus par l'alkylation du pyrazole par le F.D.N.B., la présence d'un seul isomère s'expliquant aussi par des effets d'ordre stérique.

D'autre part, nous avons donné une méthode certaine d'identification des D.N.P. de pyrazoles trisubstitués par R.M.N. et U.V. dans le cas de pyrazoles monocycliques et par spectrophométrie U.V. seulement pour les cycloalkyl-tétraméthylène pyrazoles.

En U.V., nous avons pu noter les effets accrus des groupements cycloalkyle par rapport aux groupements éthyle et méthyle, effet hypsochrome quand le groupement cycloalkyle est en 5 (à cause de l'encombrement stérique), effet bathochrome quand le groupement cycloalkyle est en 3 (attribué dans ce cas aux effets inductifs et d'hyperconjugaison).

Enfin, dans un dernier chapitre, nous avons synthétisé les cycloalkyl-3 pyrazolones-5 et discuté leur structure par spectrophotométrie I.R. et U.V. Dans un solvant aprotique, ces pyrazolones existent sous la forme Δ_2 , dans le méthanol sous la forme hydroxypyrazole et Δ_3 , et sous cette dernière forme seulement, dans l'eau.

TABLEAU . A

FIG. 1

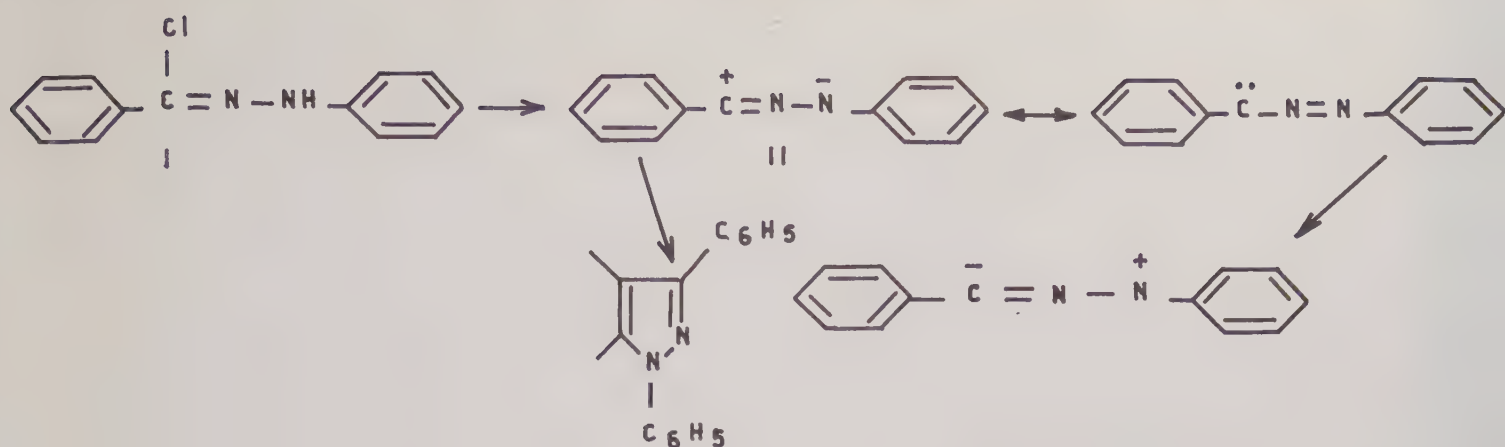


FIG. 2

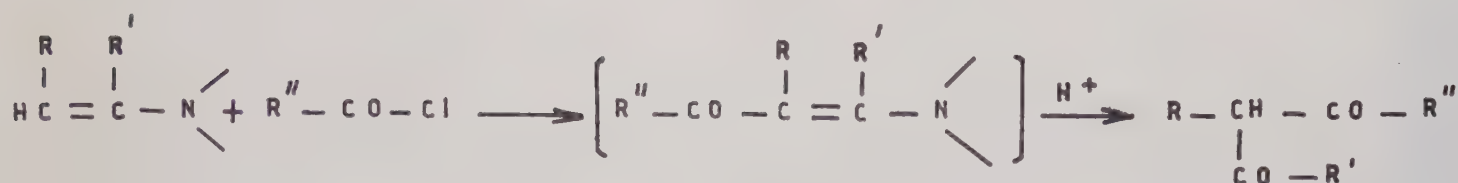


FIG. 3

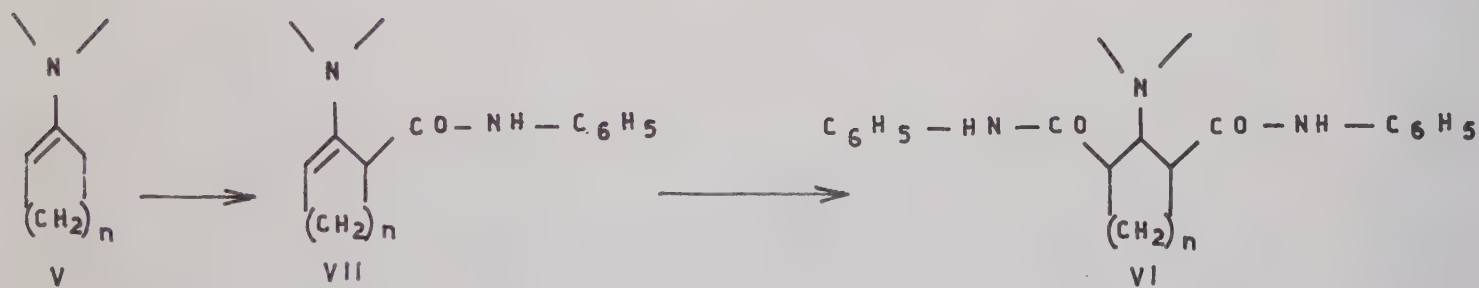
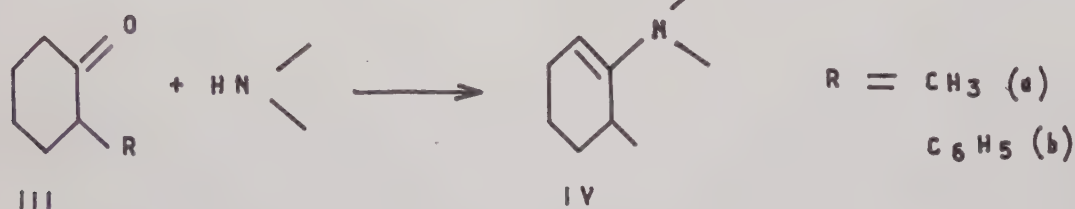


FIG. 4

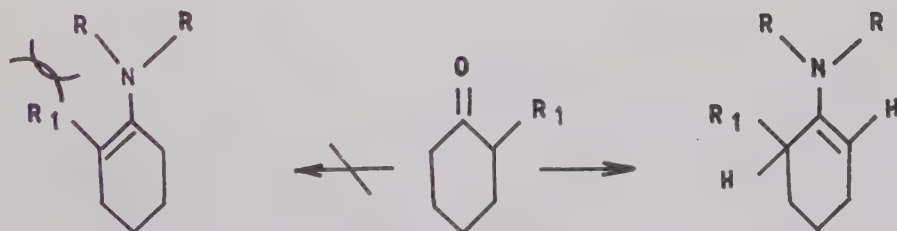


FIG. 5

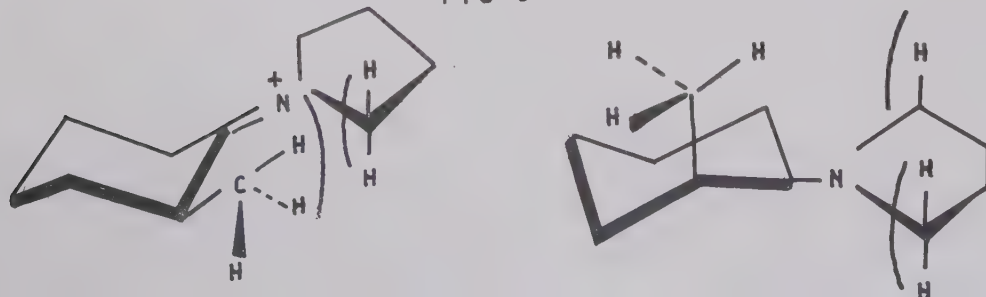


TABLEAU · B

FIG. 1

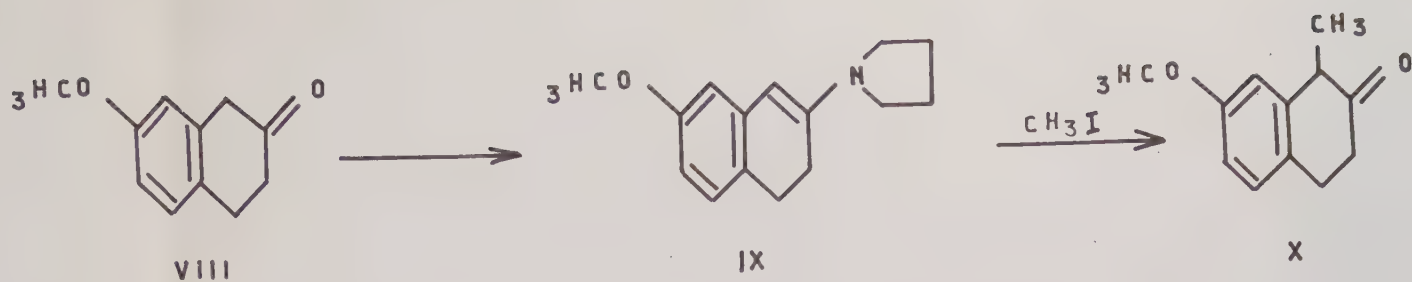


FIG. 2

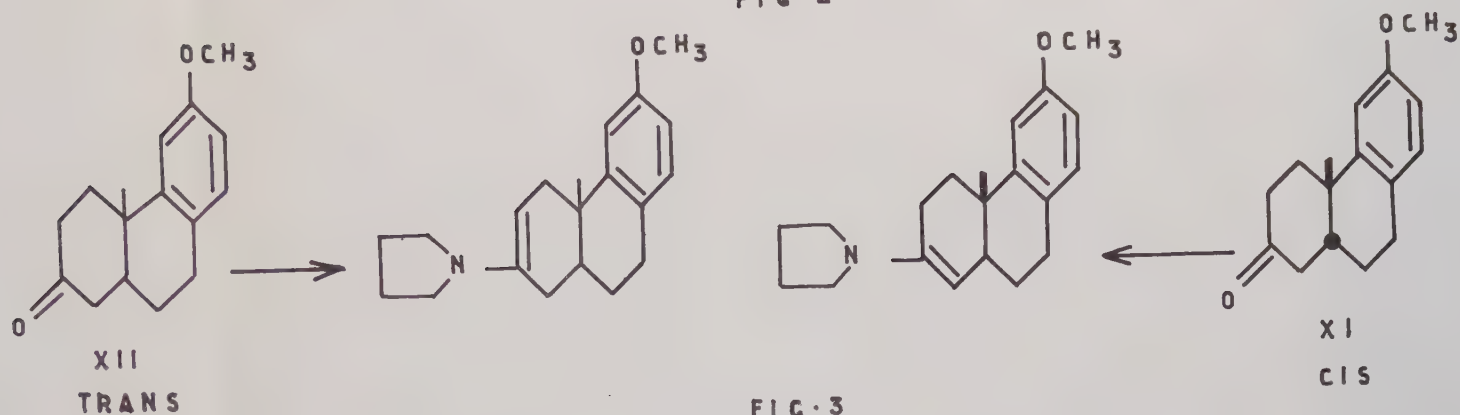


FIG. 3

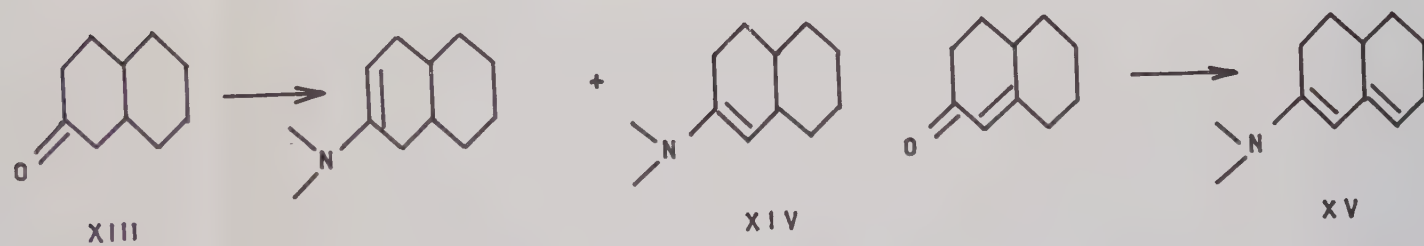


FIG. 4

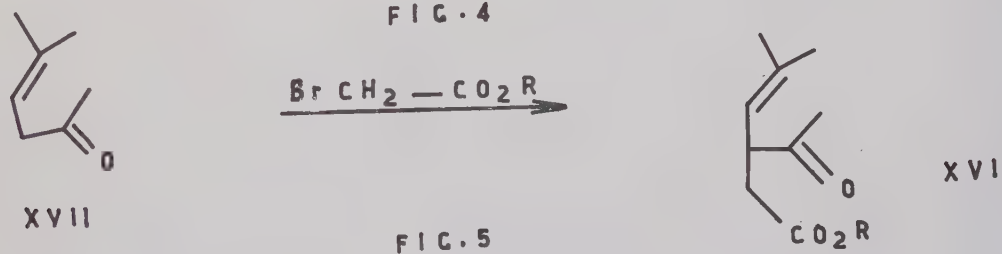


FIG. 5

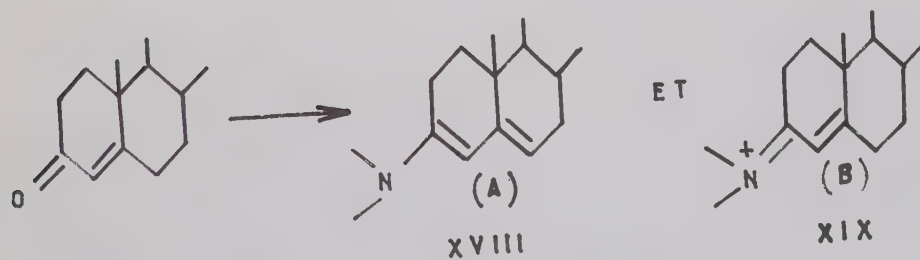


FIG. 6

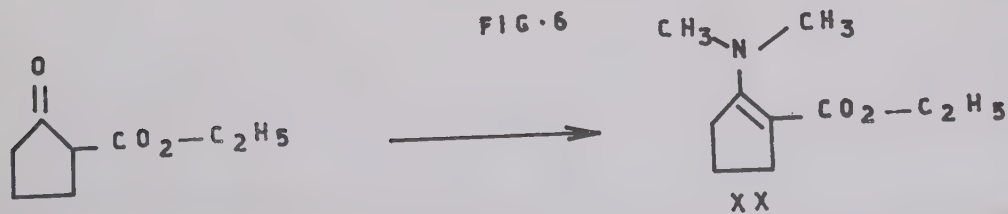


TABLEAU · C

FIG. 1

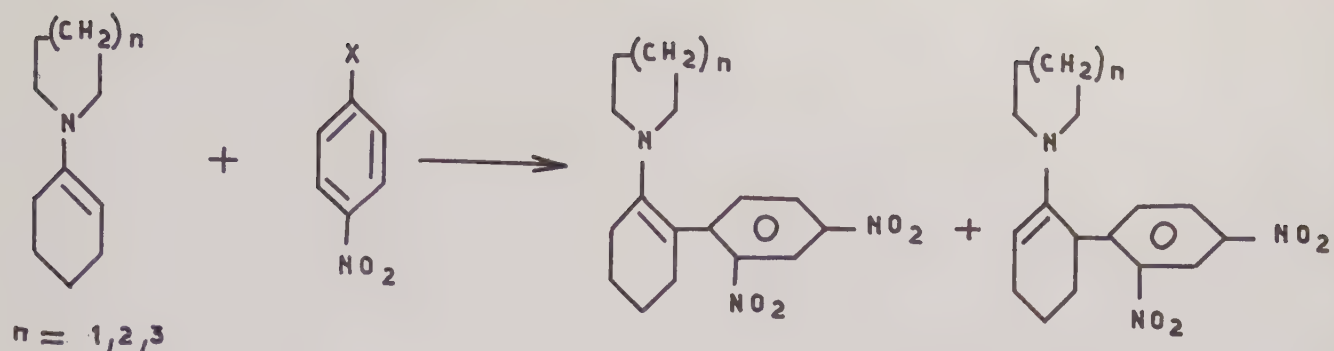


FIG. 2

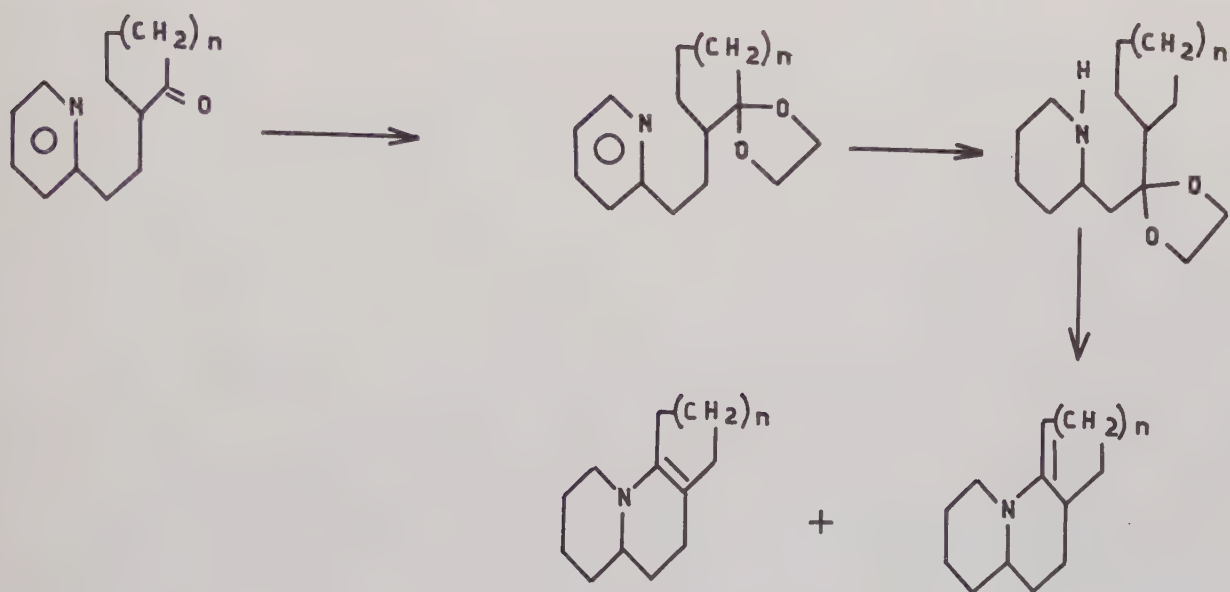


FIG. 3

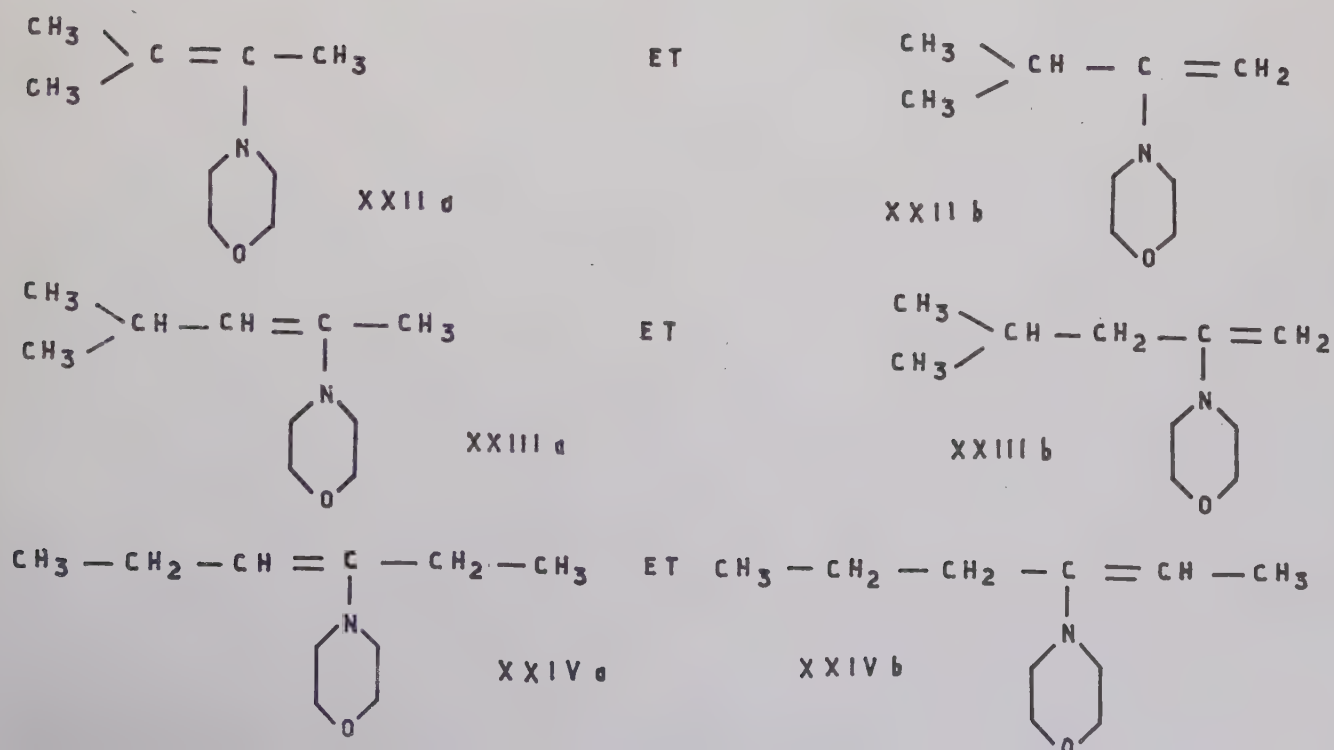


TABLEAU D

FIG. 1

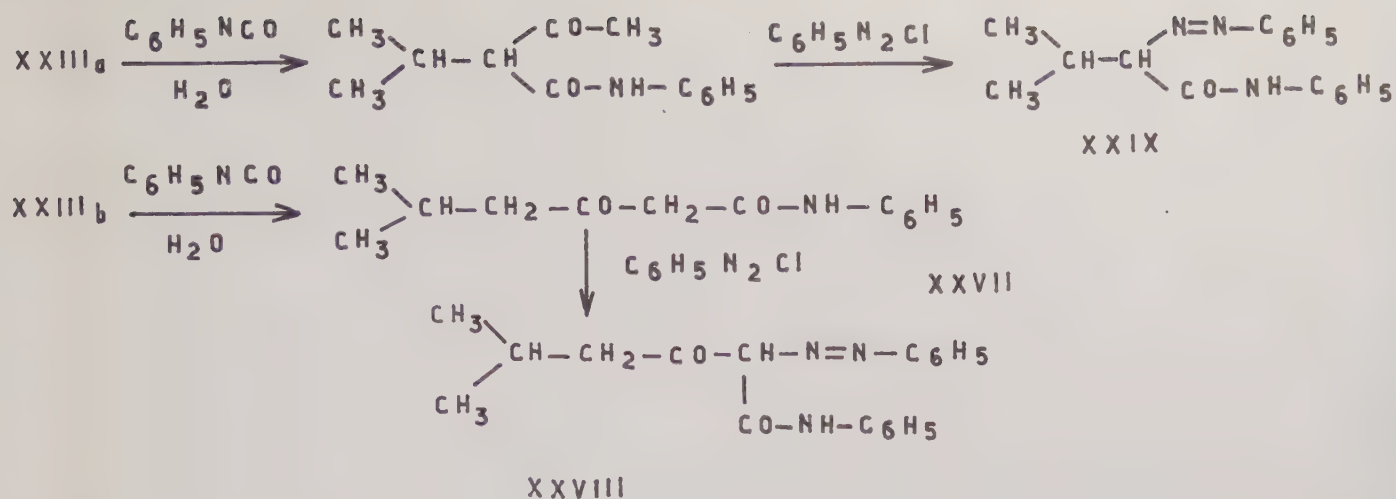


FIG. 2

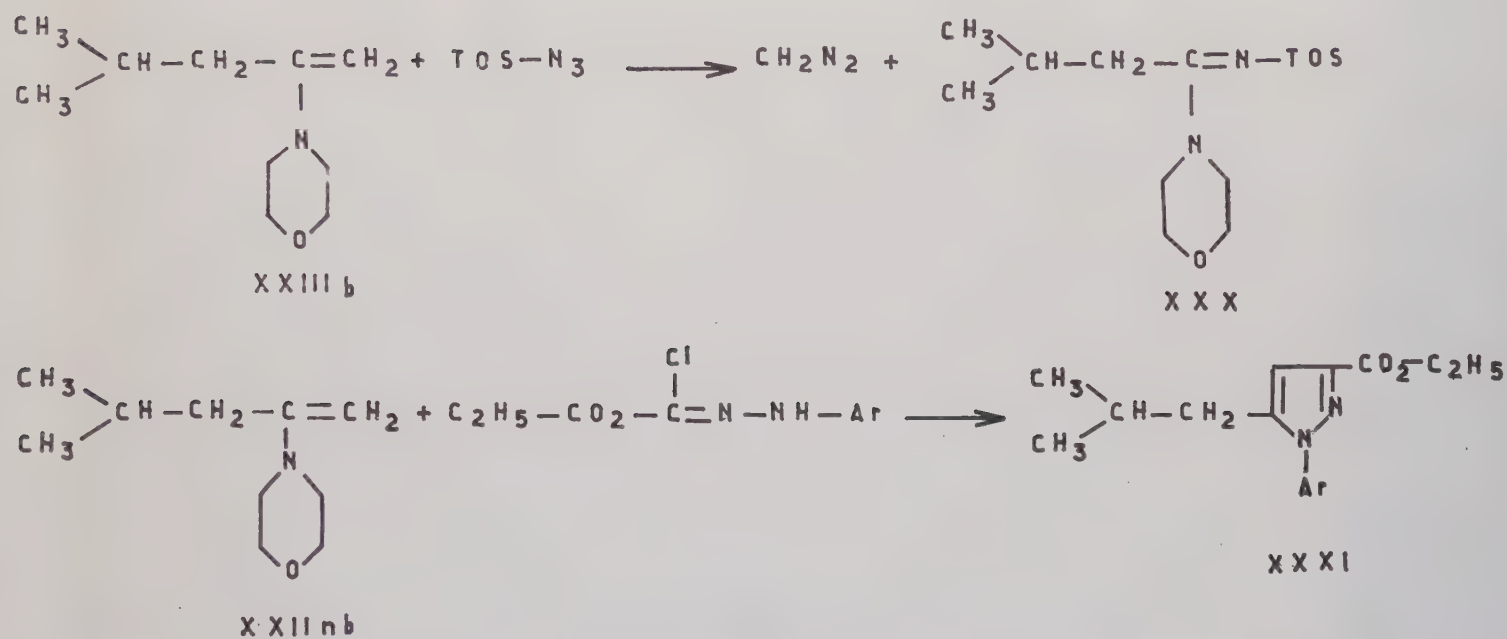


FIG. 3

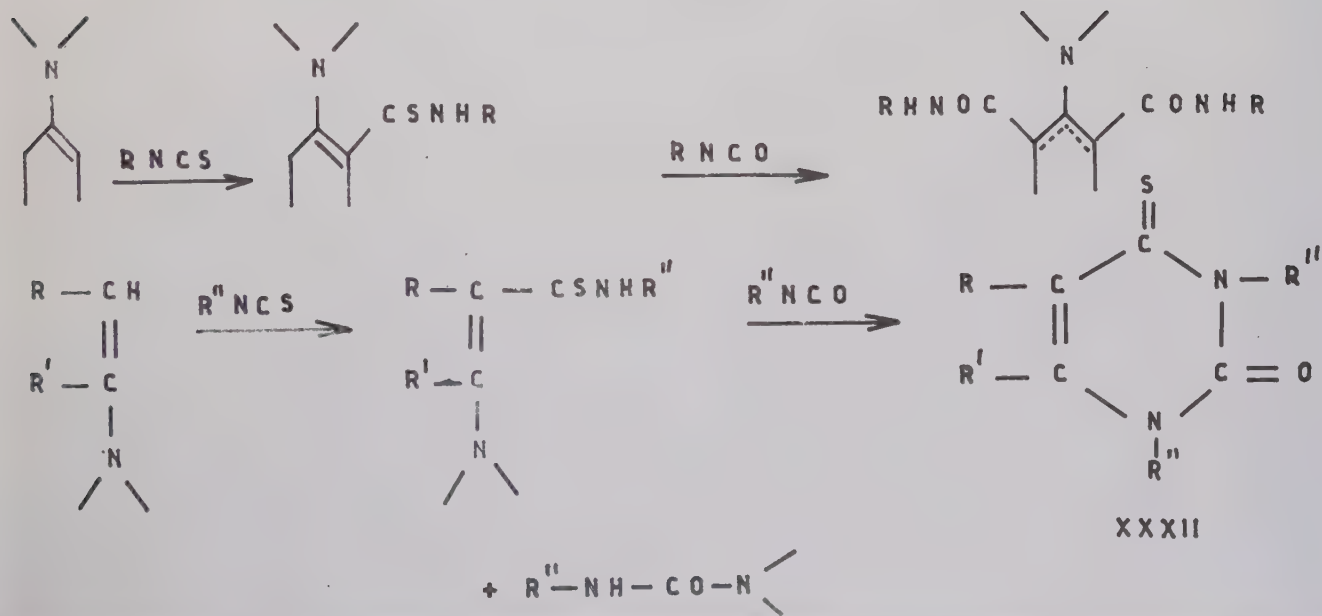
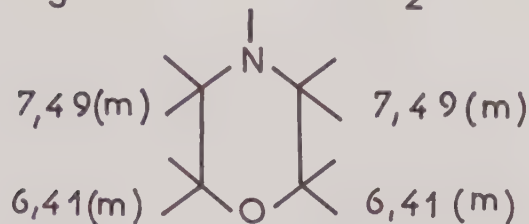
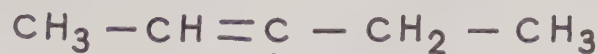


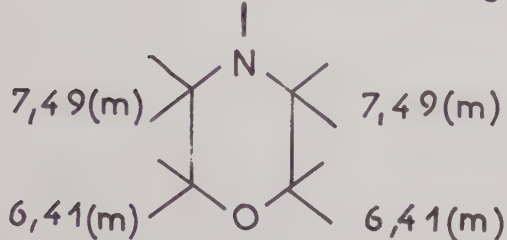
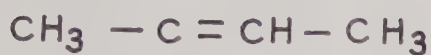
TABLEAU · E

8,37(d) 5,63(q) 7,91(q) 9,03(l)



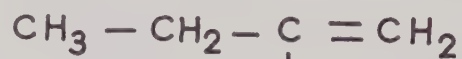
XXI

8,42(s) 5,60(q) 8,39(d)

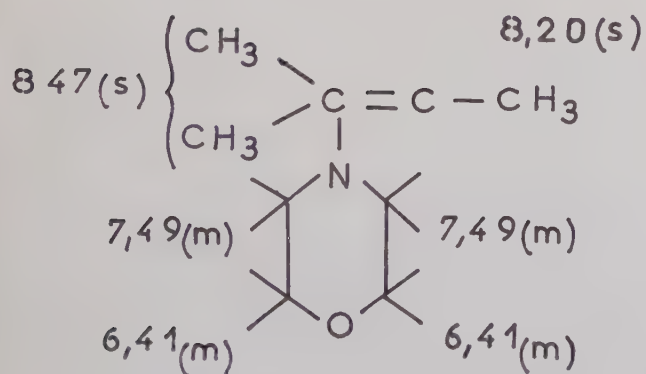


XXXIII a

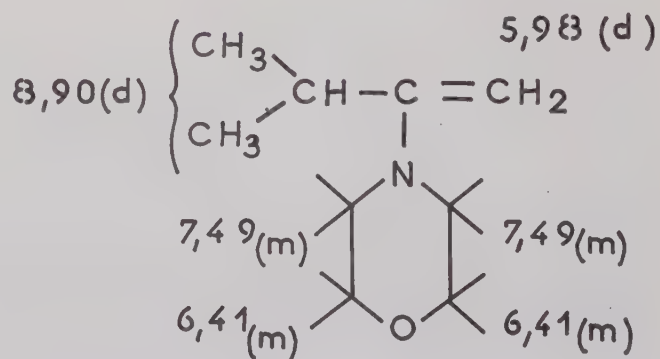
9,03(l) 7,98(q) 6(d)



XXXIII b



XXII a



XXII b

TABLEAU F

FIG. 1

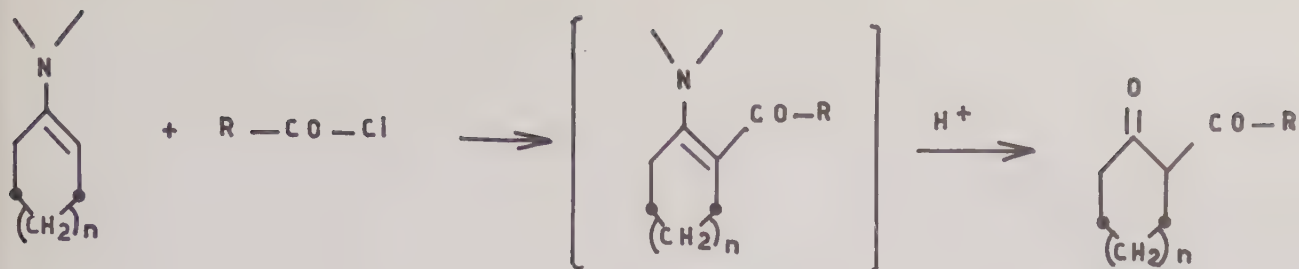


FIG. 2

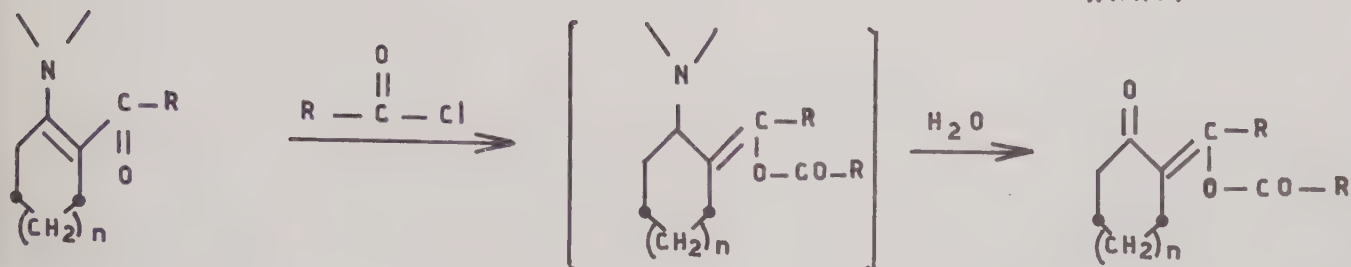


FIG. 3

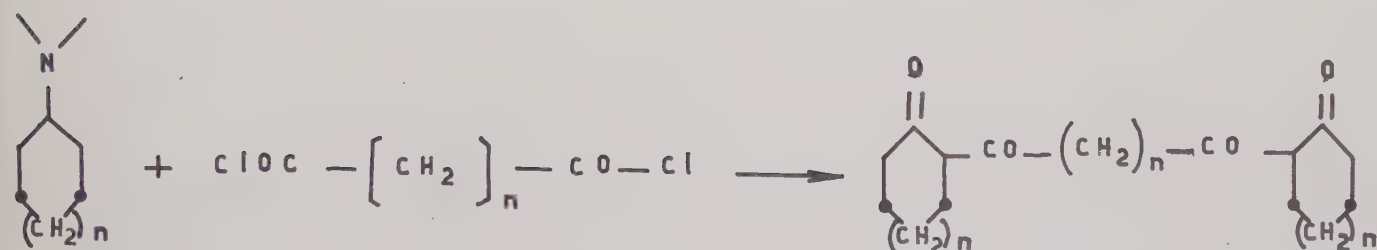


FIG. 4

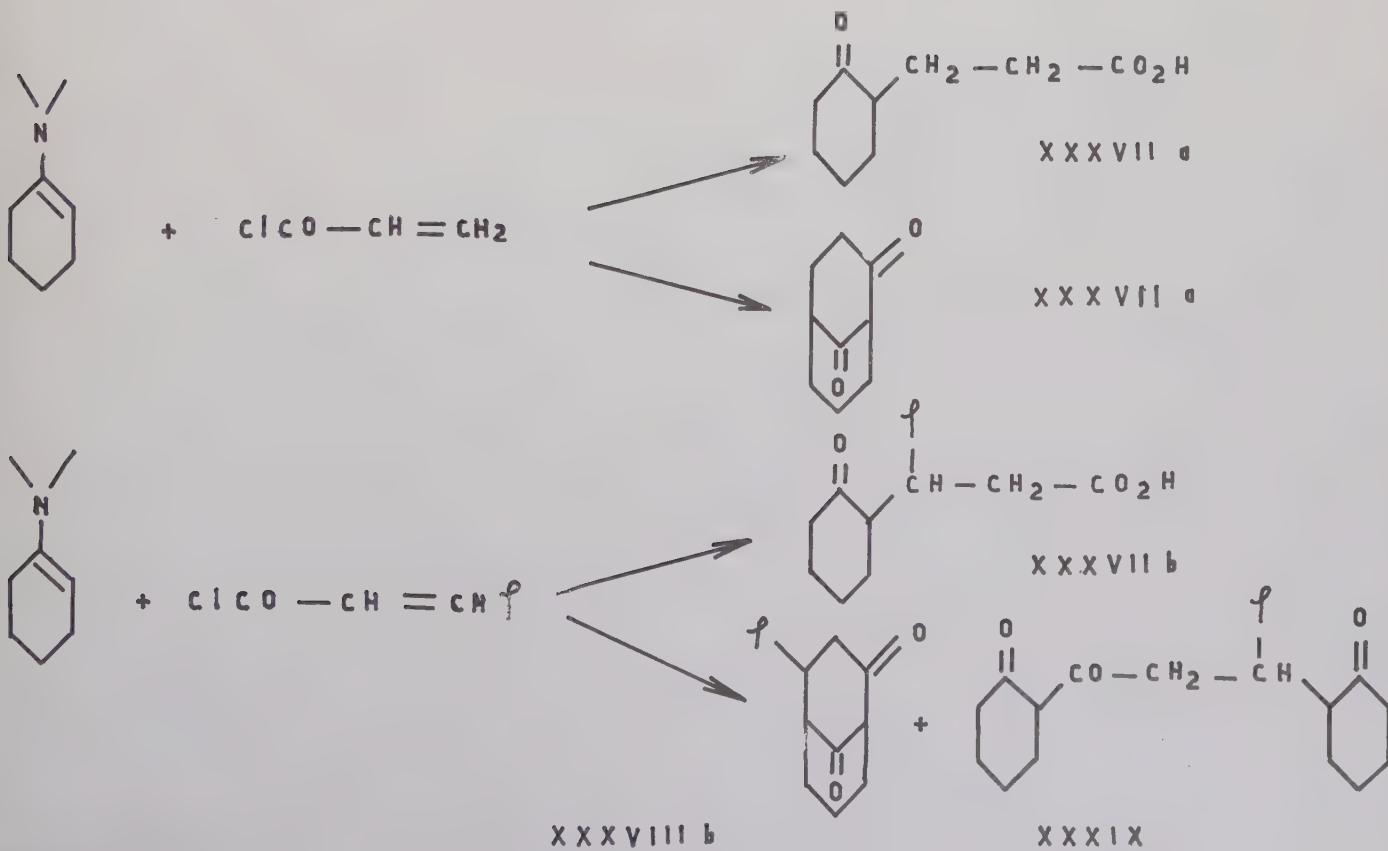
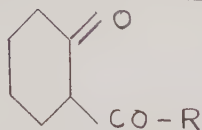
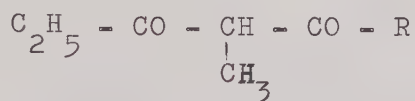


TABLEAU G

SPECTRE I.R. DES β DICETONES ET DES β CETO-ESTERS (CCl_4)

R	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	$\nu_{\text{C}=\text{O}} \dots \text{H}$ (cis)	$\nu_{\text{C}=\text{O}} \dots \text{H}$ (trans)	ν_{OH} (chelaté)
	1692 1725	1640	1608	2630
	1692 1725	1640	1610	2630
	1700 1725	1640	1610	2630
	1720 1725	1640	1610	2630



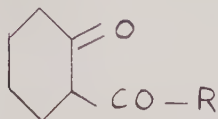
R	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	$\nu_{\text{C}=\text{O}} \dots \text{H}$ (cis)	$\nu_{\text{C}=\text{O}} \dots \text{H}$ (trans)
	1688 1725	1642	1600 (i)
	1698 1728	1660	1600
	1695 1725	1650	1600 (i)
	1700 (i) 1728	1658	1600 (i)



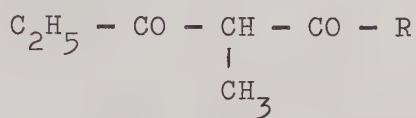
R	R'	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (ester)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (cétone)	Enol - ester Chelaté	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$
	C_2H_5	1742	1705	1640	1618
	CH_3	1750	1712	1655	1623
	CH_3	1753	1708	1658	1623
	CH_3	1756	1713	1655	1624

TABLEAU H

SPECTRE U.V. DES β DICETONES ET DES β CETO-ESTERS .-



R	λ_{max} Ethanol (10mg/l)	log ϵ	ϵ	λ_{max} Isooctane (50mg/l)	log ϵ	ϵ
	295	3,84	7000	291	3,31	2050
	293	3,85	7000	290	3,33	2150
	293,5	3,70	5000	290	3,31	2050
	294	3,73	5400	291	3,15	1400



R	λ_{max} Ethanol (10mg/l)	log ϵ	ϵ	λ_{max} Isooctane (20mg/l)	log ϵ	ϵ
	298	3,13	1350	295	3,10	1250
	295	3,30	2000	292	3,35	2200
	294	3,25	1800	291	3,12	1300
	293	2,52	330	290	2,92	830



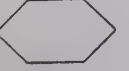
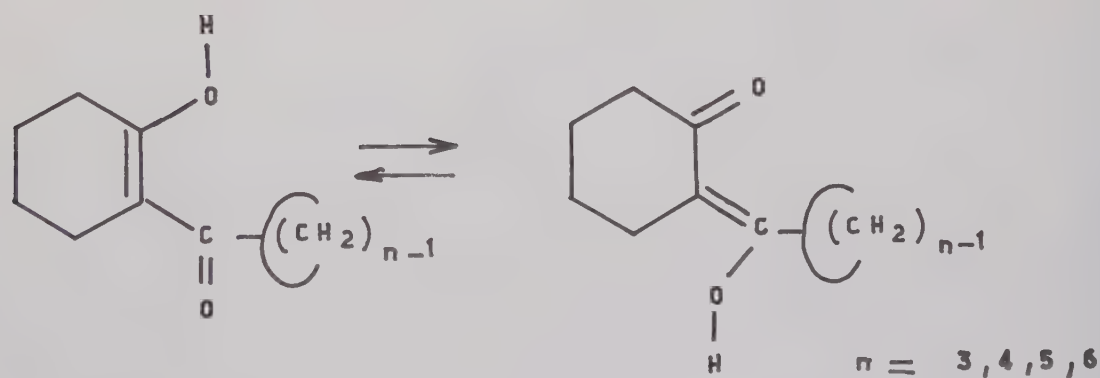
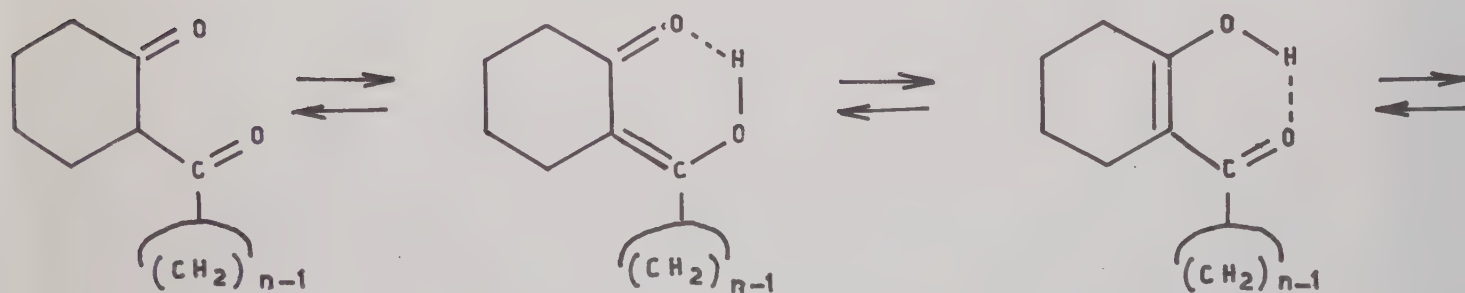
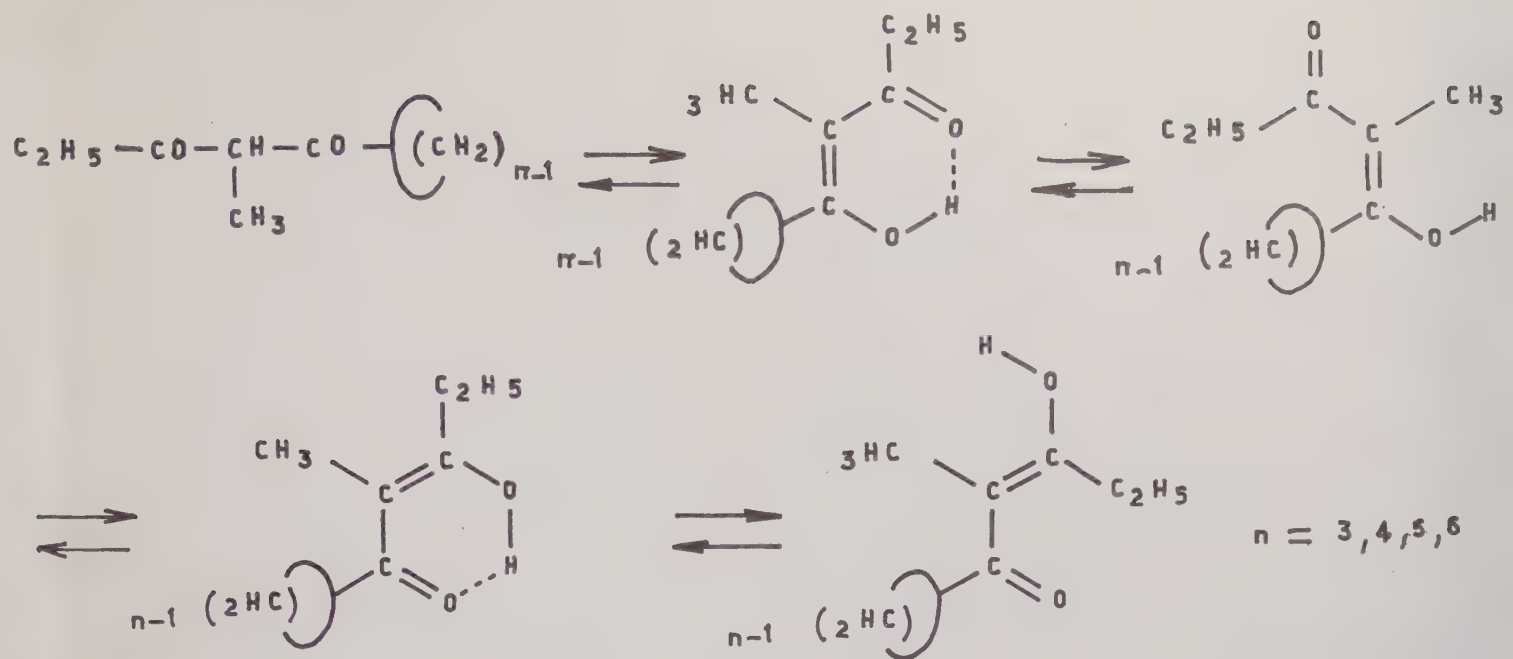
R	R'	λ_{max} Ethanol (100mg/l)	log ϵ	ϵ	λ_{max} Isooctane (100mg/l)	log ϵ	ϵ
	C_2H_5	260	2,99	980	253	3,61	4100
	CH_3	250	2,96	910	246	3,88	7600
	CH_3	248	2,93	850	248	3,73	5350
	CH_3	245	3,20	1600	246	3,90	7950

TABLEAU • I



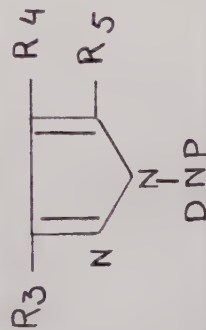
pour $n = 3$; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$

pour $n = 4, 5, 6$; $\text{R} = \text{CH}_3$

TABLEAU J

SPECTRES R.M.N. des D.N.P.P.

(Solvant : benzène/T.M.S. référence interne)



	R_3	R_4	R_5	3	4	5	Jcps
LIV	CH_3	CH_3	CH_3	7,98	8,36	8,32	-
LV	C_2H_5	CH_3	C_6H_5	7,57(q)-8,76(t)	8,23	-	7,5
LVI	C_6H_5	CH_3	CH_3	-	8,33	8,12	-
LVII ₃	C_2H_5	CH_3	CH_3	7,57(q)-8,81(t)	8,32	8,32	7,5
LVII ₅	CH_3	CH_3	C_2H_5	7,98	8,30	7,74(q)-9,17(t)	7,5
LVIII	C_2H_5	CH_3	C_2H_5	7,57(q)-8,79(t)	8,25	7,74(q)-9,17(t)	7,4
LIXa ₅	C_2H_5	CH_3		7,57(q)-8,78(t)	8,21	9,58(m)-9,78(m)	7
LIXa ₃		CH_3	C_2H_5	9,02(m)-9,29(m)	8,14	7,73(q)-9,15(t)	7
LIXb ₃		CH_3	C_2H_5	massif	8,24	7,75(q)-9,17(t)	7,8
LIXc ₅	C_2H_5	CH_3		7,57(q)-8,76(t)	8,16	massif	7,4
LIXd ₅	C_2H_5	CH_3		7,55(q)-8,77(t)	8,08	massif	7,2
LIXd ₃		CH_3	C_2H_5	massif	8,17	7,75(q)-9,17(t)	7,2

TABLE DES MATIERES

AVANT PROPOS	11
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I - Synthèse et étude de céto-énamines alipha- tiques	15
CHAPITRE II - Synthèse de β dicétones et de β cétoesters Etude de l'équilibre céto-énolique	29
CHAPITRE III - Synthèse et identification de pyrazoles trisubstitués	45
CHAPITRE IV - Synthèse et identification des dinitro-2',4' phényl-1 pyrazoles	61
CHAPITRE V - Synthèse et structure de cycloalkyl-3 pyra- zolones-5	73
PARTIE EXPERIMENTALE	
CHAPITRE I	81
CHAPITRE II	83
CHAPITRE III	91
CHAPITRE IV	99
CHAPITRE V	109
BIBLIOGRAPHIE	111
CONCLUSION	119

DEUXIEME THESE

=====

VU et permis d'imprimer
MONTPELLIER, le
Le Recteur de l'Académie
de MONTPELLIER

VU et approuvé
MONTPELLIER le,
Le Doyen de la Faculté
des Sciences

B. CHARLES

